

欧盟罕见病用药审评审批分析及其对我国的启示[△]

吴文文*, 季兴, 倪明明, 王珊珊, 李曼, 刘卿青, 许静[#] (南京医科大学附属儿童医院药学部, 南京 210008)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)11-1402-07
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.11.024



摘要 该研究系统梳理欧盟罕见病用药相关政策,对欧洲药品管理局监管框架下的罕见病用药审评审批的情况进行分析统计,通过与我国相关情况进行比较,为我国罕见病用药研发和相关政策制定提供借鉴。目前,欧盟批准上市使用的罕见病用药有141个,覆盖107个罕见病适应证。欧盟对罕见病用药的上市审批历时较长且态度谨慎,药品的认定与上市平均需要5.67年。相比欧盟,我国在罕见病定义及目录覆盖范围、激励研发和上市的政策、优先审评审批罕见病用药总量以及适应证覆盖范围,尤其罕见病用药创新研发方面仍存在较大差距。我国需要进一步完善相关政策,建设创新支撑体系,加强研发者权益保护,推动罕见病用药产业创新发展,更好地满足我国罕见病患者的药品保障需求。

关键词 罕见病用药; 激励政策; 欧盟; 上市情况分析

Introduction of Drug Policy and Approval for Rare Diseases in the European Union and Its Enlightenment to China[△]

WU Wenwen, JI Xing, NI Mingming, WANG Shanshan, LI Man, LIU Qingqing, XU Jing (Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT This study systematically summarizes the drug policy for rare diseases in the European Union, statistically analyzes the review and approval of drugs for rare diseases under the regulatory framework of the European Medicines Agency, so as to provide reference for the research and development of drugs for rare diseases and the formulation of related policy in China by comparing with the relevant situation in China. At present, there are 141 kinds of drugs for rare disease approved for market use in the European Union, covering 107 rare disease indications. The marketing approval of drugs for rare diseases in the European Union takes a long time and is cautious, with an average of 5.67 years for the identification and marketing of drugs. Compared with the European Union, there is still a big gap in the definition and coverage of the catalog of rare diseases, the policy to encourage research and development and marketing, the total number of priority review and approval of drugs for rare diseases and the coverage of indications in China, especially in the innovative research and development of drugs for rare diseases. It is necessary to further improve relevant policies, establish an innovation support system, strengthen the protection of the rights and interests of researchers and developers, promote the innovative development of the drug industry for rare diseases, and better meet the drug protection needs of patients with rare diseases in China.

KEYWORDS Drugs for rare diseases; Incentive policy; The European Union; Marketing analysis

罕见病是一项重要的公共卫生议题,对卫生服务体系的建设和完善提出了巨大挑战^[1-3]。罕见病用药是治疗罕见病的重要手段之一。然而,罕见病患者数量相对较少,市场潜力较小,回报周期较长,罕见病用药的研发相比普通药品更加困难,药品企业对于罕见病用药生产和研发动力不足。因此,激励政策对于提高企业的积极性,促进罕见病用药的研发和上

市,满足临床需求是十分重要的。本研究通过梳理欧盟罕见病用药相关政策,分析统计欧洲药品管理局(EMA)监管框架下的罕见病用药审评审批情况,并通过与我国相关情况进行比较,为我国罕见病用药研发和上市相关政策制定提供借鉴。欧盟罕见病用药数据来源于EMA的上市药品数据库(<https://www.ema.europa.eu/en>)^[4-5]。我国罕见病用药数据来源于国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心官网和丁香园 Insight 数据库^[6-8]。

1 罕见病用药相关政策

1.1 欧盟罕见病用药相关政策

在欧盟,“罕见病用药”是具有法律依据的,被专门授予治

[△] 基金项目:江苏省药学会-恒瑞医院药学基金(No. H202124)

* 主管药师。研究方向:医院药事管理、医院药学、儿童药物临床试验管理。E-mail:wuwenwen_506@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药事管理、医院药学、儿童药物临床试验管理。E-mail:njxujing@163.com

疗罕见病药物的资格^[9-10]。药物一旦被认定为罕见病用药,即可获得 EMA 的科学建议、程序协助、10 年市场排他权,如果提交了儿科研究计划则可再延长 2 年市场排他权及相应的费用减免。另外,如果罕见病用药同时获得“优先药物计划”,则更可能获得加速审评的资格(审评时限从 210 d 缩短为 150 d)^[11-14]。

1.2 我国罕见病用药相关政策

2017 年以来,我国相关部门出台了一系列政策鼓励国内罕见病用药的研发和上市,其中新修订颁布的《药品管理法》对罕见病用药研发和审评审批提出明确支持,其他相关政策见图 1^[15-23]。

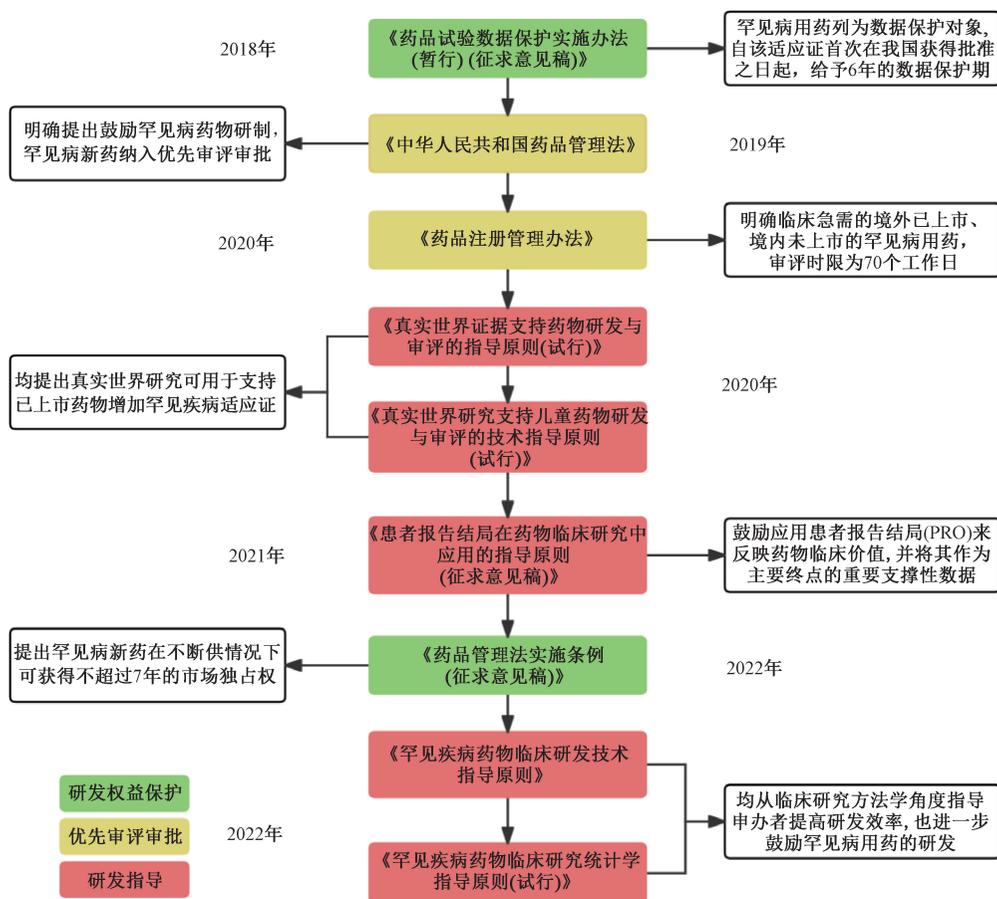


图 1 2018—2022 年我国罕见病用药相关政策

2 罕见病用药上市情况对比分析

2.1 罕见病用药上市数量

2.1.1 欧盟罕见病用药上市数量:截至 2022 年 7 月 31 日,欧盟共收到 2 702 份罕见病用药资格认定申请,最终得到罕见病用药资格认定的有 1 918 份,通过率为 70.98%。然而,真正获得欧盟审批上市的罕见病用药只有 141 个,占有已认定具有罕见病用药资格的 7.35% (141/1 918)^[10]。罕见病用药占欧盟市场所有药物数量的 9.18% (141/1 536)^[24]。

2.1.2 我国罕见病用药上市数量:课题组以《第一批 121 种罕见病目录》^[25]为依据,经国家药品监督管理局、国家药品监督管理局药品审评中心官网和丁香园 Insight 数据库查询统计^[5-8],2018 年 1 月至 2023 年 11 月,我国批准上市的罕见病治疗药物共 44 个(本研究以商品名计算),用于治疗 23 种罕见病,仅占目录所收录罕见病的 19.01% (23/121)。

2.2 罕见病用药上市时间

2.2.1 欧盟罕见病用药资格认定/上市时间:在欧盟,罕见病

用药的上市必须先经欧盟对其资格的认定,申办方在获得罕见病用药资格认定之后方可申请罕见病用药的上市。研究结果显示,欧盟罕见病用药资格的认定与上市平均需要 5.67 年,资格认定与上市时间差较多集中在 3~6 年,由此可见,欧盟对罕见病用药的上市审批历时较长且态度谨慎。究其原因,可能与“欧盟要求认定的罕见病用药必须是针对危及生命或慢性使人衰弱的疾病,且要求认定的罕见病用药相比于现有疗法具有显著收益”有关。欧盟 141 种罕见病用药的具体资格认定与上市时间见图 2。

2.2.2 我国罕见病用药上市时间、药品类型和持有人情况:2018 年 1 月至 2023 年 11 月,我国批准上市的 44 个罕见病用药具体上市时间见图 3。因我国暂时还未有官方数据库可查阅药品的上市时间记录,因此,本研究未统计罕见病用药的上市历时。进一步分析这些药物上市许可持有人的性质发现,44 个药品中,持有人为境外企业、国内企业的分别有 32、12 个,我国 70% 以上的罕见病用药由境外企业研发上市,由国内企业上市的仅占 27.27%。此外,境外企业作为持有人的

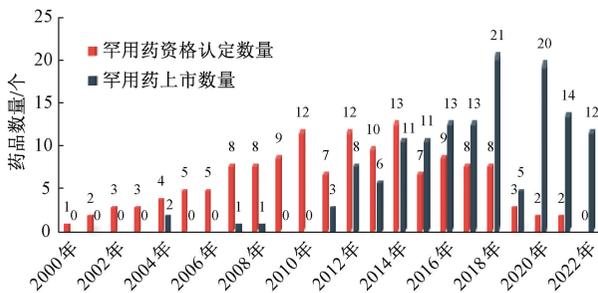


图2 欧盟141个罕见病用药的具体资格认定与上市时间

32个药品中,生物制品新药和化学药品新药合计30个,仅有2个仿制药;而以国内企业作为持有人的12个药品中,仅有2个新药,其他均为仿制药,见表1。说明我国国内药品企业在罕见病用药生产上市和创新研发方面均与境外企业具有较大差距。

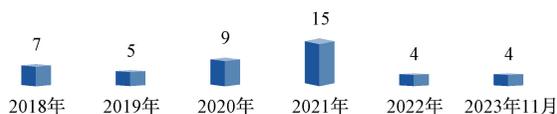


图3 我国44个罕见病用药上市时间分布

表1 我国44个罕见病用药上市许可持有人及药品类型概况

| 上市许可持有人类型 | 罕见病用药数量/个 | 占比/% | 具体药品类型情况 | | |
|-----------|-----------|-------|----------|-----------|-------|
| | | | 药品类型 | 罕见病用药数量/个 | 占比/% |
| 境外企业 | 32 | 72.73 | 生物制品新药 | 18 | 56.25 |
| | | | 化学药品新药 | 12 | 37.50 |
| | | | 化学药品仿制药 | 2 | 6.25 |
| 国内企业 | 12 | 27.27 | 化学药品仿制药 | 10 | 83.33 |
| | | | 化学药品新药 | 2 | 16.67 |

2.3 罕见病用的适应证

2.3.1 欧盟罕见病用药的适应证:对所统计的欧盟罕见病用药适应证的分析发现,141个罕见病用药覆盖107个罕见病适应证。其中,多发性骨髓瘤和急性髓系白血病对应的罕见病用药数量最多(均为7个),其次为囊性纤维化和耐多药结核病(均为4个);只有19个罕见病适应证对应2个及以上的罕见病用药,占有适应证的17.76%,剩余82.24%的罕见病只有1个药品获批上市,见表2。

2.3.2 我国罕见病用药的适应证:23个罕见病适应证中,多发性硬化对应的罕见病用药数量最多(6个),其次为遗传性血管性水肿(4个);有12个罕见病适应证对应2个及以上的罕见病用药,占有罕见病适应证的52.17%,与欧盟17.76%的比例相比,我国罕见病上市药品适应证相对集中,见表3。另外,相比欧盟107个罕见病适应证,我国罕见病适应证覆盖程度明显偏低。

2.4 罕见病用药的解剖学治疗学及化学分类系统(ATC)分类

2.4.1 欧盟罕见病用药的ATC分类:按照世界卫生组织对药品的官方分类系统ATC对欧盟罕见病用药进行分类,结果

显示,141个罕见病用药中,抗肿瘤药和免疫机能调节药(ATC-L类)有50个,占有罕见病用药的35.46%;其次为消化道及代谢药(ATC-A类)27个(占19.15%);系统用抗感染药、血液和造血器官用药以及神经系统用药数量占比>5%,见表4。

2.4.2 我国罕见病用药的ATC分类:我国44个罕见病用药覆盖9个ACT类别,相比欧盟的覆盖14个类别同样偏低。我国44个罕见病用药中,占比较高的分别为消化道及代谢(ACT-A类)、神经系统用药(ACT-N类)、骨骼与肌肉用药(ACT-M类)、抗肿瘤药和免疫机能调节药(ACT-L类)和呼吸系统药物(ACT-R类),与欧盟的情况存在一定的差异,见表5。

2.5 罕见病用药优先审批上市情况

2.5.1 欧盟罕见病用药优先审评审批情况:EMA制定的优先审评审批政策有效促进了其罕见病用药的上市,数据显示,141个罕见病用药中,经附条件审批的有25个(占17.73%),特殊审批的有17个(占12.06%),加速审批的有20个(占14.18%);在欧盟,有近1/2(43.97%)的罕见病用药经特殊审批途径上市,由此可见,EMA的特殊审评审批制度在促进罕见病用药的上市起到了显著作用,见表6。

2.5.2 我国罕见病用药优先审评审批情况:国家药品监督管理局药品审评中心自2012年起每年发布药品年度审评报告,并自2016年起开始对我国罕见病用药的优先审评审批情况进行披露。因此,本研究仅统计2016—2021年我国药品审评报告中罕见病用药的审评审批情况^[26-31]。数据显示,纳入优先审评审批的罕见病用药占比从2016年的4.15%(8/193)升至2020年的14.58%(21/144)。2018—2021年,优先审评通过的品种中,罕见病用药占比从3.61%升至10%,罕见病用药获批上市数量逐年增长,见图4(A)。与2016—2021年欧盟上市的86个罕见病用药相比,我国同期获批上市的罕见病用药仅有33个,绝对数量仍然较少。2018—2021年,我国审批上市的36个罕见病用药中有33个(占91.67%)都是通过优先审批上市,说明我国优先审评审批相关政策同样对罕见病用药的上市起到极大的促进作用,见图4(B)。

3 讨论

目前,全球统计的罕见病种类达7000种以上。但我国缺乏符合我国实际的罕见病定义,罕见病目录收录疾病种类有限,获批上市的罕见病用药数量和覆盖适应证范围明显不足。此外,我国审批上市的罕见病用药大多为境外企业发起,由国内企业发起的也大多为仿制药,国内企业罕见病用药研发创新的动力和成果明显不足,与欧盟存在较大差距。为进一步提高我国罕见病用药的可及性和创新性,促进产业发展,本研究在罕见病用药的资格认定体系和研发激励措施完善方面提出以下建议。

3.1 建立罕见病用药的资格认定体系

截止到目前,我国尚未对罕见病及罕见病用药进行官方定义,对罕见病实施目录管理还存在种类有限、决策过程复杂、纳

表 2 欧盟 141 个罕见病用药对应疾病类别及罕见病用药数量

| 序号 | 疾病类别 | 罕见病用药数量/个 | 序号 | 疾病类别 | 罕见病用药数量/个 | 序号 | 疾病类别 | 罕见病用药数量/个 |
|----|-------------------|-----------|----|-------------------------------|-----------|-----|--|-----------|
| 1 | 多发性骨髓瘤 | 7 | 37 | 成人复发性和难治性多发性骨髓瘤 | 1 | 73 | 炭疽病 | 1 |
| 2 | 急性髓系白血病 | 7 | 38 | 骨髓增生性疾病;原发性骨髓纤维化; | 1 | 74 | 严重的春季角/结膜炎 | 1 |
| 3 | 囊性纤维化 | 4 | | 真性红细胞增多症后骨髓纤维化; | | 75 | 重症综合性免疫缺陷 | 1 |
| 4 | 耐药药结核病 | 4 | | 原发性血小板增多症骨髓纤维化 | | 76 | 先天性尿素循环障碍 | 1 |
| 5 | 脊髓性肌萎缩症 | 3 | 39 | 曲霉病 | 1 | 77 | 药物和物质的代谢副作用(甲氧蝶呤) | 1 |
| 6 | Leber 遗传性视神经病变 | 2 | 40 | 诊断药物;神经内分泌肿瘤;放射性核素成像 | 1 | 78 | 遗传性血管性水肿 | 1 |
| 7 | 苯丙酮尿症 | 2 | 41 | 呼吸道感染;由鸟分枝杆菌复合体 | 1 | 79 | 疟疾 | 1 |
| 8 | 淀粉样变性 | 2 | | (MAC)引起的肺部感染 | | 80 | VII 型黏多糖贮积症(Sly 综合征) | 1 |
| 9 | 肺动脉高压 | 2 | 42 | I 型高脂蛋白血症;家族性乳糜微粒 | 1 | 81 | 先天代谢缺陷;脑腱性黄疸病 | 1 |
| 10 | 戈谢病 | 2 | | 血症综合征(FCS) | | 82 | 遗传性 X 连锁低磷血症 | 1 |
| 11 | 胱氨酸病 | 2 | 43 | 慢性淋巴细胞白血病;滤泡性淋巴瘤 | 1 | 83 | 家族性全身性脂肪营养不良(Berardinelli-Seip 综合征和劳伦斯综合征) | 1 |
| 12 | 库欣综合征 | 2 | 44 | 套细胞淋巴瘤 | 1 | 84 | 获得性血栓性血小板减少性紫癜 | 1 |
| 13 | 镰状细胞病 | 2 | 45 | 胰腺肿瘤 | 1 | 85 | 异染性脑白质营养不良(MLD) | 1 |
| 14 | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 | 2 | 46 | 甲状腺肿瘤 | 1 | 86 | I 型神经纤维瘤病 | 1 |
| 15 | 前体细胞淋巴瘤;髓系白血病;淋巴瘤 | 2 | 47 | 贫血;骨髓增生异常综合征;β-地中海贫血 | 1 | 87 | Dravet 综合征 | 1 |
| 16 | 生长与发育 | 2 | 48 | 输卵管肿瘤;腹膜肿瘤;卵巢肿瘤 | 1 | 88 | 肥胖 | 1 |
| 17 | 胃肠道间质瘤 | 2 | 49 | 胆管癌 | 1 | 89 | 遗传性结节性硬化症 | 1 |
| 18 | 血友病 B | 2 | 50 | 免疫抑制剂;肾移植脱敏 | 1 | 90 | 神经母细胞瘤 | 1 |
| 19 | 阵发性睡眠性血红蛋白尿 | 2 | 51 | 复杂肌瘫;直肠瘘 | 1 | 91 | 急性肝叶坏死 | 1 |
| 20 | 急性髓系白血病;肥大细胞增多 | 1 | 52 | 昼夜节律睡眠障碍 | 1 | 92 | 视神经脊髓炎谱系疾病 | 1 |
| 21 | 神经内分泌肿瘤 | 1 | 53 | 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤;原发性纵隔 | 1 | 93 | 囊性纤维化;呼吸道感染(铜绿假单胞菌引起) | 1 |
| 22 | 成人嗜酸性食管炎 | 1 | | 大 B 细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤 | | 94 | 肝内胆胆汁淤积症 | 1 |
| 23 | 显微镜下多血管炎;韦格纳肉芽肿 | 1 | 54 | 巨大淋巴结增生 | 1 | 95 | 先天性胆酸合成缺陷 | 1 |
| 24 | 类癌综合征;神经内分泌肿瘤 | 1 | 55 | 肝细胞癌;肾细胞癌 | 1 | 96 | 低磷酯酶症 | 1 |
| 25 | 蕈样肉芽肿 | 1 | 56 | 成人生长激素缺乏症 | 1 | 97 | 黏多糖贮积症 IV A 型(MPS IVA) | 1 |
| 26 | 胆汁性肝硬化 | 1 | 57 | Sezary 综合征;蕈样肉芽肿 | 1 | 98 | X 因子缺乏 | 1 |
| 27 | 家族性淀粉样变性 | 1 | 58 | 造血干细胞移植 | 1 | 99 | 神经元蜡样脂褐质病 | 1 |
| 28 | 淋巴瘤 | 1 | 59 | 肌强直失凋症 | 1 | 100 | 糖尿病 | 1 |
| 29 | 红细胞生成性原卟啉病 | 1 | 60 | 成人中/重度神经营养性角膜炎 | 1 | 101 | 严重静脉闭塞性疾病(VOD) | 1 |
| 30 | 巨细胞病毒感染 | 1 | 61 | 酸性鞘磷脂酶缺乏症(ASMD)A/B 型或 B 型 | 1 | 102 | α-甘露糖苷病 | 1 |
| 31 | 角膜缘干细胞移植;中度至重度 | 1 | 62 | 成人原发性免疫球蛋白 A 肾病(IgAN) | 1 | 103 | 哈钦森-吉尔福德早衰综合征 | 1 |
| | 角膜缘干细胞缺乏症 | | 63 | 成人难治性/复发滤泡性淋巴瘤 | 1 | 104 | 大疱性表皮松懈症(EB) | 1 |
| 32 | 淋巴瘤,霍奇金病或非霍奇金淋巴瘤 | 1 | 64 | 葡萄膜黑色素瘤 | 1 | 105 | 肢端肥大症;垂体促肾上腺皮质激素 | 1 |
| 33 | 甲状旁腺功能减退 | 1 | 65 | 吸收不良综合征 | 1 | | 分泌过多(库欣综合征) | |
| 34 | 清创术,去除热/火引起深度 | 1 | 66 | 原发性高草酸尿 | 1 | 106 | 晚期肾上腺皮质癌 | 1 |
| | 皮肤烧伤的成人焦痂 | | 67 | 法布里病(Fabry) | 1 | 107 | 动脉导管未闭 | 1 |
| 35 | 慢性丁型肝炎 | 1 | 68 | 软骨发育不全 | 1 | | | |
| 36 | 发作性睡病 | 1 | 69 | Lennox-Gastaut 综合征;Dravet 综合征 | 1 | | | |
| | | | | 结节性硬化症(TSC) | | | | |
| | | | 70 | B 细胞急性淋巴细胞白血病;弥漫性 | 1 | | | |
| | | | | 大 B 细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤 | | | | |
| | | | 71 | 遗传性溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 | 1 | | | |
| | | | 72 | Duchenne 型肌营养不良 | 1 | | | |

注:疾病类别信息整理来源于 EMA 官网对罕见病用药的医学主题词表(MeSH)界定和概述。

表 3 我国 44 个罕见病用药对应的 23 个罕见病适应症及罕见病用药数量

| 序号 | 罕见病疾病名称 | 罕见病用药数量(以商品名统计)/个 | 序号 | 罕见病疾病名称 | 罕见病用药数量(以商品名统计)/个 |
|----|--------------|-------------------|----|--------------|-------------------|
| 1 | 多发性硬化 | 6 | 13 | 非典型溶血性尿毒症 | 1 |
| 2 | 遗传性血管性水肿 | 4 | 14 | Castleman 病 | 1 |
| 3 | 亨廷顿舞蹈症 | 3 | 15 | 瓜氨酸血症 | 1 |
| 4 | 黏多糖贮积症 | 3 | 16 | 遗传性低镁血症 | 1 |
| 5 | 特发性肺纤维化 | 3 | 17 | 纯合子家族性高胆固醇血症 | 1 |
| 6 | 法布雷病 | 2 | 18 | 低磷性佝偻病 | 1 |
| 7 | 戈谢病 | 2 | 19 | 特发性心肌病 | 1 |
| 8 | 脊髓性肌萎缩症 | 2 | 20 | 特发性肺动脉高压 | 1 |
| 9 | 鸟氨酸甲酰基转移酶缺乏症 | 2 | 21 | 阵发性睡眠性血红蛋白尿 | 1 |
| 10 | 视神经脊髓炎 | 2 | 22 | 原发性轻链型淀粉样变 | 1 |
| 11 | 血友病 | 2 | 23 | 视网膜母细胞瘤 | 1 |
| 12 | 原发性酪氨酸血症 | 2 | | | |

注:疾病类别信息整理来自《第一批 121 种罕见病目录》。

表 4 欧盟 141 个罕见病用药的 ATC 类别分布

| 序号 | ATC 类别 | 罕见病用药数量/个 | 占比/% |
|----|----------------------|-----------|-------|
| 1 | L 类:抗肿瘤药和免疫机能调节药 | 50 | 35.46 |
| 2 | A 类:消化道及代谢 | 27 | 19.15 |
| 3 | J 类:系统用抗感染药 | 11 | 7.80 |
| 4 | B 类:血液和造血器官 | 10 | 7.09 |
| 5 | N 类:神经系统 | 9 | 6.38 |
| 6 | H 类:非性激素和胰岛素的激素类系统用药 | 6 | 4.26 |
| 7 | M 类:肌肉-骨骼系统 | 6 | 4.26 |
| 8 | C 类:心血管系统 | 4 | 2.84 |
| 9 | R 类:呼吸系统 | 4 | 2.84 |
| 10 | S 类:感觉器官 | 4 | 2.84 |
| 11 | D 类:皮肤病用药 | 3 | 2.13 |
| 12 | V 类:杂类 | 3 | 2.13 |
| 13 | 未分配 | 3 | 2.13 |
| 14 | P 类:抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药 | 1 | 0.71 |

表 5 我国 44 个罕见病用药的 ATC 类别分布

| 序号 | ATC 类别 | 罕见病用药数量/个 | 占比/% |
|----|------------------|-----------|-------|
| 1 | A 类:消化道及代谢 | 11 | 25.00 |
| 2 | N 类:神经系统用药 | 11 | 25.00 |
| 3 | M 类:骨骼与肌肉用药 | 7 | 15.91 |
| 4 | L 类:抗肿瘤药和免疫机能调节药 | 5 | 11.36 |
| 5 | R 类:呼吸系统药物 | 3 | 6.82 |
| 6 | B 类:血液和造血系统用药 | 2 | 4.55 |
| 7 | C 类:心血管系统用药 | 2 | 4.55 |
| 8 | S 类:感觉器官用药 | 2 | 4.55 |
| 9 | V 类:杂类 | 1 | 2.27 |

入标准难统一等问题^[32-34]。从欧盟罕见病用药资格认定等系列政策措施的实施情况来看,资格认定能提升制药企业的研发动力,为后续研发提供科学建议,在一定程度上促进罕见病用药的上市,提高罕见病患者的用药可及性。因此,建议我国在

表 6 欧盟获得附条件/特殊/加速审批的罕见病用药商品名及上市时间

| 附条件审批的罕见病用药 | | | 特殊审批的罕见病用药 | | | 加速审批的罕见病用药 | | |
|-------------|--------------------------------------|--------|------------|---|--------|------------|------------------|--------|
| 序号 | 罕见病用药商品名 | 上市年份 | 序号 | 罕见病用药商品名 | 上市年份 | 序号 | 罕见病用药商品名 | 上市年份 |
| 1 | Adecetris | 2012 年 | 1 | VynDAQel | 2011 年 | 1 | Soliris | 2007 年 |
| 2 | Delyba | 2014 年 | 2 | Orphacol | 2013 年 | 2 | Kalydeco | 2012 年 |
| 3 | Translarna | 2014 年 | 3 | Defitelio | 2013 年 | 3 | Iclusig | 2013 年 |
| 4 | Sirturo | 2014 年 | 4 | Scenesse | 2014 年 | 4 | Sylvant | 2014 年 |
| 5 | Holoclax | 2015 年 | 5 | Raxone | 2015 年 | 5 | Ketoconazole HRA | 2014 年 |
| 6 | Ocaliva | 2016 年 | 6 | Strensiq | 2015 年 | 6 | Kyprolis | 2015 年 |
| 7 | Ninlaro | 2016 年 | 7 | Elzonris | 2016 年 | 7 | Kanuma | 2015 年 |
| 8 | Natpar | 2017 年 | 8 | Chenodeoxycholic acid Leadiant (previously known as | 2017 年 | 8 | Darzalex | 2016 年 |
| 9 | Crysvita | 2018 年 | | Chenodeoxycholic acid sigma-tau) | | 9 | Vpriv | 2016 年 |
| 10 | Waylivra | 2019 年 | 9 | Qarziba (previously Dinutuximab beta EUSA and | 2017 年 | 10 | Coagadex | 2016 年 |
| 11 | Dovprela (previously Pretomanid FGK) | 2020 年 | | Dinutuximab beta Apeiron) | | 11 | Oxervate | 2017 年 |
| 12 | Blenrep | 2020 年 | 10 | Brineura | 2017 年 | 12 | Spinraza | 2017 年 |
| 13 | Hepcludex | 2020 年 | 11 | Mepsevii | 2018 年 | 13 | Brineura | 2017 年 |
| 14 | Tecartus | 2020 年 | 12 | Myalepta | 2018 年 | 14 | Jorveza | 2018 年 |
| 15 | Idefirix | 2020 年 | 13 | Lanzede | 2018 年 | 15 | Onpatro | 2018 年 |
| 16 | Polivy | 2020 年 | 14 | Obiltoximab SFL | 2020 年 | 16 | Tegsedil | 2018 年 |
| 17 | Zolgensma | 2020 年 | 15 | Bylvay | 2021 年 | 17 | Verkazia | 2018 年 |
| 18 | Adakveo | 2020 年 | 16 | Voraxaze | 2022 年 | 18 | Takhzyro | 2018 年 |
| 19 | Minjuvi | 2021 年 | 17 | Zokinvy | 2022 年 | 19 | Evrysti | 2021 年 |
| 20 | Abecma | 2021 年 | | | | 20 | Bylvay | 2021 年 |
| 21 | Pemazyre | 2021 年 | | | | | | |
| 22 | Koselugo | 2021 年 | | | | | | |
| 23 | Kinpeygo | 2022 年 | | | | | | |
| 24 | Lunsumio | 2022 年 | | | | | | |
| 25 | Carykti | 2022 年 | | | | | | |

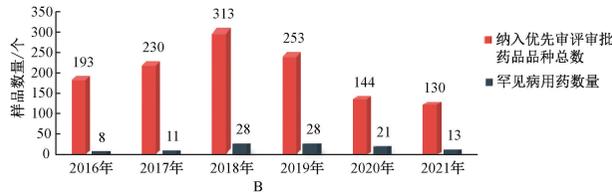
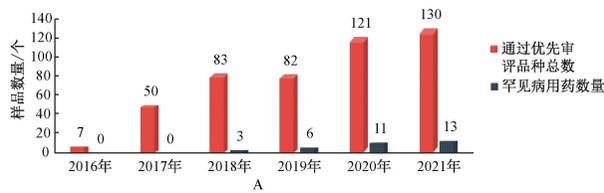
界定罕见病及罕见病用药定义的基础上,建立罕见病用药资格认定机制,包括设置罕见病用药资格认定部门和程序,明确资格认定的标准和证据资料,制定相关操作指南以供制药企业参考等措施。此外,建议对通过资格认定的罕见病用药也以目录的形式管理,实现对罕见病及罕见病用药目录的动态调整,定期对罕见病目录进行更新,明确罕见病用药特殊管理“身份”。

3.2 完善罕见病用药研发激励具体措施

3.2.1 健全罕见病用药创新支撑体系建设:科技水平是研发罕见病用药创新药物的关键能力。然而,由于罕见病发病率低,市场预期回报较低,我国药品生产和研发企业普遍存在创

新动力不足的问题。这就需要国家给予一定的政策导向和扶持。由于罕见病的疾病特点,罕见病用药的研发常面临临床研究设计难度大的问题。因此,建议制定出台更多临床研究技术指导性文件,从临床研究方法学角度为研究者提高研发效率提供支持。

3.2.2 市场独占:欧盟罕见病用药研发过程的协议援助、费用减免、特殊审批等都是在罕见病用药上市前发挥作用,而市场独占是罕见病用药上市之后获得的一定时期的市场垄断,是研发企业最重视的利润和预期回报。我国可借鉴欧盟经验,尽快从立法层面上对上市的罕见病用药给予市场独占保护,并对独



A. 通过优先审评审批罕见病用药数量; B. 纳入优先审评审批罕见病用药数量。

图 4 我国罕见病用药纳入和通过优先审评审批情况

占期进行灵活处理,当不符合罕见病用药标准或销售收入超过某一标准后取消或缩短独占期。同时,给予罕见病用药创新研发者自主定价权,充分发挥市场在资源配置中的作用,稳定创新研发企业的市场预期,提升企业对罕见病用药研发的积极性,推动我国制药企业的创新发展。

3.2.3 建立国家药品监督管理局与申请人的沟通机制:在欧盟,制药企业研发罕见病用药的整个周期都可以向 EMA 咨询研发的相关问题,这能够帮助制药企业获得包括证明药物质量、获益和风险的相关信息,避免一些无效研发。而我国《药品注册特殊审批管理规定》中提出,已获准实行特殊审批的注册申请,国家药品审评中心应建立与申请人沟通交流的工作机制,共同讨论相关技术问题^[17]。我国可借鉴欧盟的经验,建立起与国家药品监督管理局的沟通机制,对罕见病用药资格认定和上市都能尽早尽快地提供科学的建议和协助。

3.3 明确我国罕见病用药研发方向

鼓励罕见病用药的研发,不仅关系到罕见病患者的生命健康,更关系到我国健康产业的全面发展。罕见病用药发展的第一步应解决从“无药可用”到“有药可医”的现状。我国可借鉴欧盟罕见病用药目录,梳理出我国暂无但临床需要的罕见病用药品种。针对这些品种,可制定政策鼓励快速进口,鼓励国内企业仿制,并有目标地加快这些罕见病用药的审评审批,尽快让我国罕见病患者有合法途径获得这些罕见病用药。

综上所述,保障罕见病患者的用药与治疗是一项重要的社会问题,但对罕见病用药的研发,我国与欧盟还存在着较大的差距,且在罕见病与罕见病用药相关政策制度的制定上也落后于欧盟。我国应在结合自身实际的基础上,借鉴学习欧盟及其他发达国家的相关政策制度,制定适合我国国情的罕见病定义及罕见病用药研发激励政策和支撑体系。罕见病用药在我国具有广阔的市场前景和社会效益,我国应当给予一定的政策倾斜,将更多的资源向罕见病用药研发方向投入,在满足临床治疗需求的同时为我国医药创新研发提供新的赛道和机遇。

参考文献

- [1] BOYCOTT K M, CAMPEAU P M, HOWLEY H E, et al. The Canadian rare diseases models and mechanisms (RDMM) network: connecting understudied genes to model organisms[J]. *Am J Hum Genet*, 2020, 106(2): 143-152.
- [2] HAENDEL M, VASILEVSKY N, UNNI D, et al. How many rare diseases are there? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(2): 77-78.
- [3] 张仪, 王剑. 基因组医学时代罕见病的诊治进展[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(9): 813-817.
- [4] European Medicines Agency. Committee for orphan medicinal products (COMP) [EB/OL]. [2023-05-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp>.
- [5] European Medicines Agency. Medicines [EB/OL]. [2023-05-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- [6] 国家药品监督管理局. 药品 [EB/OL]. [2023-12-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/index.html>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 信息公开, 上市药品信息 [EB/OL]. [2023-12-06]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/9f9c74c73e0f8f56a8bfbcb646055026d>.
- [8] 丁香园. 丁香园 Insight 数据库 [EB/OL]. [2023-12-06]. <https://db.dxy.cn/v5/>.
- [9] European Union. Commission Regulation (EC) No 847/2000 of 27 April 2000 laying down the provisions for implementation of the criteria for designation of a medicinal product as an orphan medicinal product and definitions of the concepts “imilar medicinal product” and “clinical superiority” [EB/OL]. [2023-05-08]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32000R0847&q%20id=1676459252027>.
- [10] European Medicines Agency. Human regulatory, overview, Orphan designation, Legal framework: orphan designation. [EB/OL], [2023-05-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/orphan-designation-overview/legal-framework-orphan-designation>.
- [11] European Medicines Agency. Authorisation of medicines [EB/OL]. [2023-05-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines>.
- [12] European Medicines Agency. Orphan designation: post-authorisation [EB/OL]. [2023-05-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/orphan-designation-post-authorisation>.
- [13] European Medicines Agency. Human regulatory, Rewards and incentives for paediatric medicines [EB/OL], [2023-05-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/paediatric-medicines-research-development/rewards-incentives-paediatric-medicines>.
- [14] European Medicines Agency. Human regulatory, market exclusivity: orphan medicines [EB/OL]. [2023-05-08]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/or>

phan-designation-post-authorisation/market-exclusivity-orphan-medicines.

- [15] 中华人民共和国中央人民政府. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. (2019-08-26) [2023-05-18]. https://www.gov.cn/xinwen/2019-08/26/content_5424780.htm.
- [16] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局办公室公开征求《药品试验数据保护实施办法(暂行)》意见[EB/OL]. (2018-04-26) [2023-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20180426171801468.html>.
- [17] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法(总局令第27号) [EB/OL]. (2020-01-22) [2023-05-18]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-01-07) [2023-05-18]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=db4376287cb678882a3f6c8906069582>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则(试行)》的通告(2020年第22号) [EB/OL]. (2020-08-31) [2023-05-18]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6906389100848948deb49a484197902b>.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于《患者报告结局在药物临床研究中应用的指导原则(征求意见稿)》公开征求意见的通知 [EB/OL]. (2021-09-03) [2023-05-18]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0d57bc91690c53db3d224e546bfda06f>.
- [21] 国家药品监督管理局. 国家药监局综合司公开征求《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订草案征求意见稿)》意见 [EB/OL]. (2022-05-09) [2023-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20220509222233134.html>.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》的通告(2021年第71号) [EB/OL]. (2022-01-06) [2024-01-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c4e1ef312a0a0c039a7a4ca55b91d4e8>.
- [23] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临床研究统

计学指导原则(试行) [EB/OL]. (2022-06-06) [2023-05-18]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?zdyzIdCODE=f96dbb5e49511bf550f4f15ae9888416>.

- [24] European Medicines Agency. Medicines, download [EB/OL]. [2022-07-31]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/download-medicine-data>.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 关于公布第一批罕见病目录的通知; 国卫医发[2018]10号 [EB/OL]. (2018-06-08) [2023-05-18]. <http://www.nhc.gov.cn/zycj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>.
- [26] 国家药品监督管理局. 总局发布2016年度药品审评报告 [EB/OL]. (2017-03-17) [2023-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypjgdt/20170317082401656.html>.
- [27] 国家药品监督管理局. 2017年度药品审评报告 [EB/OL]. (2018-03-22) [2023-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20180322103801253.html>.
- [28] 国家药品监督管理局. 2018年度药品审评报告 [EB/OL]. (2019-07-01) [2023-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20190701175801236.html>.
- [29] 国家药品监督管理局. 2019年度药品审评报告 [EB/OL]. (2020-07-30) [2023-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20200731114330106.html>.
- [30] 国家药品监督管理局. 2020年度药品审评报告 [EB/OL]. (2021-06-21) [2023-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210621142436183.html>.
- [31] 国家药品监督管理局. 2021年度药品审评报告 [EB/OL]. (2022-06-01) [2023-05-18]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20220601110541120.html>.
- [32] 杨莉, 田丽娟, 林琳. 美国和欧盟的罕见药研发激励政策对比研究与启示 [J]. 中国药房, 2017, 28(16): 2161-2166.
- [33] 徐志浩, 蒋理添, 林艾灵, 等. 我国罕见病药品上市后保障的政策梳理和分析 [J]. 中国卫生产业, 2021, 18(31): 187-190.
- [34] 赵赢, 刘艾林, 杜冠华. 中国与美国罕见病药物政策对比分析 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(1): 31-35, 49.

(收稿日期:2024-03-18 修回日期:2024-04-29)

(上接第1401页)

- [48] 徐慧. 高颖治疗癫痫验案3则 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(6): 112-114.
- [49] 章茜, 杜念龙, 高孟宇, 等. 张介眉教授临证验案 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(7): 668-670.
- [50] 方永奇. 癫痫治验三则 [J]. 中医药导报, 2009, 15(1): 72.
- [51] 朱成伟. 抗痫合剂治疗颅脑损伤后继发癫痫临床研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(16): 45-47.

- [52] 张钦媛, 陈超, 刘更生. 张聿青运用礞石滚痰丸特色管窥 [J]. 山东中医杂志, 2022, 41(7): 791-794.
- [53] 孙金旭, 孟凤仙, 郭翔宇. 重镇潜降药七法述评 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6331-6334.
- [54] 张宇, 张华敏, 袁颖超, 等. 小儿癫痫病因病机探微 [J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(4): 1-4.

(收稿日期:2024-06-23 修回日期:2024-07-23)

《中国医院用药评价与分析》杂志已开通微信公众号

