

· 专 论 ·

编者按:随着科学研究的不断深入,药理学学科分化也日益增多,学科交叉已经成为当今科学发展中不可缺少的方式。不仅有同类学科之间的交叉,而且有跨学科之间的交叉。从2014年起,本刊将不定期设立“药事管理”、“药物经济学”等专栏,刊登药学相关学科的研究论文,以期达到多学科之间相互融合、相互促进。本期邀请有关专家对“罕用药(孤儿药)的研发政策与激励机制”这一主题进行研究,供读者参考。

本刊编辑部

我国罕用药可及性现状及其市场准入制度分析

丁锦希*, 刘维婧, 李 伟, 刘阳阳, 白庚亮

(中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198)

摘 要 根据我国罕见药市场可及性现状,构建罕用药评价指标体系,为我国建立完善准入制度提供参考依据。研究表明,我国罕用药市场准入制度尚未完善,罕用药的可获得性、可供应性和可负担性指标均不及发达国家或地区,严重影响罕见病患者用药,阻碍罕用药产业发展。建议借鉴其他国家或地区的经验,完善我国罕用药市场准入制度,以期激励我国罕用药研发创新,提高罕见病患者的治疗水平。

关键词 罕用药;可及性;市场准入制度

中图分类号 R95 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2014)01-0111-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20140121

Analysis of orphan drug accessibility and marketing authorization system in China

DING Jinxi*, LIU Weijing, LI Wei, LIU Yangyang, BAI Gengliang

School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract According to the status-quo of orphan drug access in China, this paper constructed an index evaluation system so as to provide referable foundation for establishing and improving orphan drug authorization system. Study results indicated that the less-improved orphan drug marketing authorization system, poorer orphan drug availability, supply capacity and affordability compared with developed countries and regions severely affected patients' timely medication and hindered orphan drug industry development. With reference to foreign countries, it is urgent to improve orphan drugs marketing authorization system for the purpose of encouraging orphan drug R&D and improving the health benefits of patients.

Key words orphan drugs; accessibility; marketing authorization system

This study was supported by the National Social Science Foundation of China (No. 13BFX120)

罕见病(rare disease)是指在一定时期内患病人数少、发生概率低的疾病。据美国FDA统计,截至2012年末,全球有超过2.5亿人患有各种罕见

病(约7千种),其中50%以上涉及儿童^[1]。罕见病呈现发病率低、症状严重、治疗方法及药物具有不可替代性等^[2]特点。罕见病的治疗药物被称作

罕见病用药(罕用药),又被称为“孤儿药”(orphan drug),因其研发成本高、市场需求量小、投资回报率,制药企业不愿将其作为开发的重点。

1977 年,WHO 开始推行基本药物政策(Essential Drugs and Medicines Policy,EDMP),并重视药品可及性问题^[3],然而,罕见病流行病学特征决定了罕用药可及性仍然存在较多问题。在中国,2012 年由国务院印发的《国家药品安全“十二五”规划》强调“鼓励罕见病用药和儿童适宜剂型研发”,这代表着罕用药的研发与生产在我国已经正式纳入了国家创新战略规划。因此,研究我国罕用药可及性问题,对了解我国罕见病患者卫生服务供给现状以及掌握我国罕用药市场实际需求具有重要意义。

药品市场准入制度^[4]是政府为确保患者用药可及性,对其上市前注册审批、上市后监管和医疗保障制度体系的总称。罕用药市场准入制度包括罕用药资格认证、特殊注册审批、上市后监测、医保准入及同情用药制度等。完善的市场准入制度不仅保障上市罕用药的安全、有效,亦持续推动罕用药产业发展,使其成为生物医药产业的创新动力。

本文拟通过对国内外罕用药可及性指标的量化比较研究,从我国罕用药可及性现状入手,剖析目前存在的问题和市场准入制度成因,提出制度完善建议,以期激励我国罕用药的研发与创新,提高罕见病患者的健康水平。

1 可及性评价指标的构建

关注生命质量、提高弱势群体医疗水平是当今世界各国政府首要关注的社会问题。中国人口众多,地理环境复杂,多民族人群聚居,罕见病呈现发病人数多、治疗药物稀缺、治疗费用较高、区域差异性较大^[5-6]等特点,罕用药可及性存在诸多问题。本文结合国内外学者对药品可及性评价指标研究成果,从可获得性、可供应性和可负担性^[7]3 个一级指标,构建我国罕用药可及性现状研究指标体系。

1.1 可获得性

药品可获得性是指各种疾病的患者都能够方

便地通过各种渠道获得相应的治疗药物^[8]。一般而言,药品的可获得性是通过患者获得药物的数目水平及上市时间来衡量的^[9]。

1.1.1 罕用药上市数目 罕用药上市数目是指罕用药在一个国家或地区经注册审批上市的数目。各个国家或地区的罕用药上市数目差异,可以反映其罕用药市场覆盖情况。通过系统检索部分国家或地区政府网站信息,统计整理后得到罕用药上市数目情况,具体数据见表 1。

表 1 部分国家或地区罕用药上市情况^[10-13]

国家或地区	罕用药上市数目/个
美国	认证上市:410
欧盟	认证上市:72 未经认证上市:75
日本	认证上市:184 认证后未上市:93
韩国	认证上市:148 未经认证上市:119
中国台湾	认证上市:55 认证后未上市:23
中国大陆	上市:130

统计原则:以药品通用名称计,即不同厂家生产上市的不同商品名称的药物统一以一种药品计;以药品主要成分计,即只要主要核心成分相同,如若更换溶剂、盐、剂型等,统一按一种药品计

在 6 个国家或地区中,美国批准上市销售的罕用药最多,占上市药品总数的 35%,欧盟、韩国、日本处相对中等水平,中国大陆罕用药上市数目仅为美国的 1/3,而台湾地区仅为美国的 1/7。由此可见,中国罕用药上市数目与发达国家相差较大。

1.1.2 罕用药上市时间 罕用药上市时间是指罕用药在一个国家或地区批准上市的时间分布。罕用药在各国的上市时间差异,是患者是否及时得到有效治疗的特征标志。本研究共检索了 17 种罕用药在中、美的上市时间,通过计算上市时间差来反映我国罕用药的可获得性。

如表 2 所示,罕用药在中美上市存在一定时间差,中国上市时间相较美国平均推迟 2~5 年。其中,由爱可泰隆(Actelion Pharms Ltd.)研发的内皮素受体阻断剂波生坦早在 2001 年 11 月 20 日被 FDA 批准在美国上市,而 2011 年才在我国上市,十年市场滞后无法满足肺动脉高压患者的用药需求。

表 2 典型罕用药的中美上市时间差异

药品通用名	适应证	美国上市时间	中国上市时间	时间差/年
三氧化二砷	复发性急性早幼粒细胞白血病(APL)	2000	2005	5
甲磺酸伊马替尼	慢性粒细胞白血病(CML)	2001	2002	1
唑来膦酸	恶性肿瘤引起的高钙血症	2001	2004	3
波生坦	肺动脉高压(PAH)	2001	2011	10
硼替佐米	多发性骨髓瘤	2003	2005	2
培美曲塞二钠	恶性胸膜间皮瘤	2004	2005	1
阿扑吗啡	用于帕金森病急性发病期	2004	2005	1
替硝唑	各种厌氧菌引起的败血症	2004	2005	1
L-谷氨酰胺	改善智力发育不良和精神障碍患者的脑功能	2004	2010	6
伊洛前列素	肝素诱导性血小板减少症	2004	2007	3
地拉罗司	地中海贫血症	2005	2010	5
甲苯磺酸索拉非尼	肝癌、肾细胞癌	2005	2011	6
地西他滨	骨髓增生异常综合征(MDS)	2006	2008	2
安立生坦	肺动脉高压	2007	2010	3
尼洛替尼	慢性粒细胞白血病	2007	2009	2
盐酸沙丙蝶呤	高苯丙氨酸血症(HPA)	2007	2010	3
去铁酮	地中海贫血症	2011	2011	0

资料来源:美国 FDA 和中国国家食品药品监督管理局(CFDA)官方网站

1. 1. 3 制度成因分析

1. 1. 3. 1 缺乏罕用药认证机制,亟待明确罕用药界定标准 美国、欧盟、日本、韩国和我国台湾地区罕用药均通过“认证 + 注册”两步走的方式上市,经认证后的罕用药享受特殊审批、市场独占、税收减免、研究资助等系列优惠政策。美国罕用药的资格认证主要是由 FDA 下设的罕用药开发部(Office of Orphan Products Development, OOPD)负责, OOPD 还为获得罕用药资格的企业提供 3 ~ 4 年的项目资助。

我国目前尚未颁布罕用药法律,更未建立罕用药认证制度。作为罕用药注册审批的前置准入程序,罕用药认证制度不仅为特殊注册审批制度先行筛选符合要求的产品,保障了罕见病的治疗用药,更以其强有力的激励措施鼓励研发企业加大对罕用药研发投入,从而促进罕用药产业的整体发展水平。我国罕用药认证制度的缺失,严重影响了企业研发生产罕用药的积极性,是影响其可及性的主要原因。

1. 1. 3. 2 特殊审批时间较长,罕用药上市缓慢 为保障社会亟需药品尽快上市,2009 年印发了《新药注册特殊审批管理规定》,在规定中明确指出,“治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等疾病且具有明显临床治疗优势的新药,可适用特殊审批程序^[14]”。该规定虽使得罕用药进入审批“绿色通

道”成为可能,但由于未明确适用条件,亦未细化具体操作程序,导致特殊审批制度的实施效率较低,罕用药上市迟缓,罕见病患者“无药可治”的现状^[15]。因此,国家应加大药品审评资源的投入力度,细化特殊审批流程,以加快罕用药上市速率,保障患者用药。

1. 2 可供应性

药品可供应性是指医药企业通过生产,向市场及时提供患者所需药品的能力^[16]。由于我国罕见病及罕用药的研究尚处于起步阶段,本研究选取罕用药生产企业数目和年供应能力两个指标来分析我国罕用药可供应性。

1. 2. 1 生产企业 罕用药生产企业的数目是反映一个国家罕用药产业化水平的重要标志,影响了罕用药供应的及时性。笔者从中国药品注册数据库和欧盟 Orphanet 网站分别统计中国和欧盟的罕用药生产企业数目。

统计结果显示,中小型企业在中欧罕用药生产中均占主导地位。欧盟中小型企业占有所有罕用药生产企业的 80. 3%,仅生产 1 ~ 2 个罕用药的企业有 58 家。而中国共有罕用药生产企业 597 家,其中只有 11 家大型医药企业(全国排名前 40),如天津市医药集团、华北制药集团、扬子江药业等。由此可见,罕用药的生产并未在中国和欧盟产生规模效应,大型医药企业对其关注较低。

1.2.2 年供应能力 罕用药年供应能力是指一个国家或地区罕用药生产企业在同一统计年度内罕用药的年销售量、年销售额和年生产量等,反映罕用药产业化情况。本研究通过企业调研选取治疗白血病的罕用药盐酸米托蒽醌进行实证分析,统计其在我国主要生产厂商——三精、恒瑞、罗欣、瑞新、奥赛康和先声东元近 5 年的年销售额,见图 1 所示。同一厂商统计盐酸米托蒽醌的各种剂型产品的年度销售额总和。

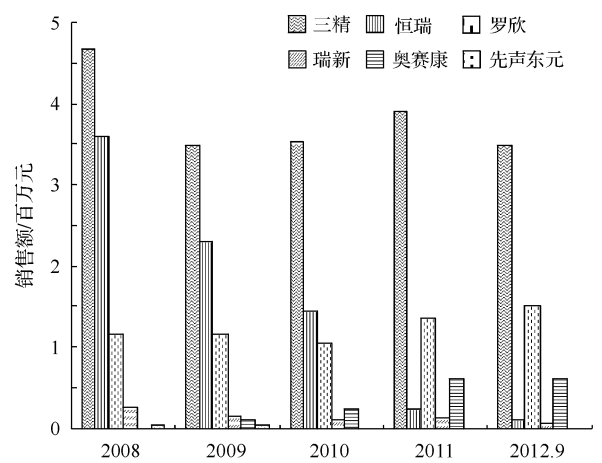


图 1 国内 6 家生产盐酸米托蒽醌的企业年销售情况
资料来源:南京先声东元制药有限公司

除罗欣和奥赛康外,其他 4 家企业的年销售额呈现逐年递减趋势,大部分企业年销售额较低。其中,江苏恒瑞集团的盐酸米托蒽醌年销售额下降最为明显,而 2009 年先声东元生产的盐酸米托蒽醌的年销售额更是低至 1 791 元。

1.2.3 制度因素分析

1.2.3.1 我国医药产业特点造成生产厂商较多 罕用药上市数目不及欧盟但生产厂商却远超欧盟,是由于我国医药产业企业数量多、市场规模小、集中度低^[17]等特点造成的。罕用药年供应力的下降,也反映了我国罕用药市场规模小,极易出现产品积压、浪费的现象。医药产业特点导致大多数罕用药厂商从众心理严重,企业资金回笼周期长,难以收回初期投入的成本。

1.2.3.2 激励政策缺失导致大型企业缺乏研发热情 美国、欧盟、日本等发达国家或地区对罕用药提供一系列激励政策。例如,认证后的罕用药在美国可获得 7 年的市场独占权;欧盟为企业包括免除中小企业的上市申请等多项费用,削减欧盟药

品管理局的申请费用等经济激励;日本罕用药研究全程均可享受政府提供的 3 年基金资助,最高补贴 50% 的研究总费用用于支付试验和研究的直接成本^[18]。大型制药企业接受罕用药激励政策,不断参与到罕见病的研究领域,加紧罕用药的研发上市,从而形成一种良性循环^[19-20]。

我国药品激励政策具有普适性,很少出台针对罕用药的激励措施,因此,制药企业往往在考虑研发成本和市场规模后,放弃罕用药研发项目。

1.3 可负担性

药品可负担性是从经济学维度评价患者用药的可负担程度^[21],包括患者治疗该疾病所花费的药品费用与居民收入的比值、药品进入医保目录情况及药品的报销水平。罕见病具有治疗时间长、医疗费用高的特点,因此研究罕用药可负担性是反映罕用药可及性的重要指标之一。

1.3.1 典型罕用药平均价格与居民收入比 典型罕用药平均价格与居民收入比,即指在同一统计年限下,一个国家或地区某一典型罕用药的平均价格与该国家或地区居民平均收入情况的比值。通过该对比可较为直观地反映罕见病患者的用药可负担性现状。本研究选取治疗白血病的罕用药进行分析,考察平均价格与居民的收入比。通过检索中国药品注册数据库,我国上市的治疗白血病的药物共计 11 种,分别是:甲磺酸伊马替尼、替尼泊苷、培门冬酶、盐酸米托蒽醌、盐酸伊达比星、三氧化二砷、维 A 酸、干扰素、尼洛替尼、磷酸氟达拉滨、磷酸氟达拉滨。根据张仁伟、胡善联提出的国家间药品价格比较研究程序,选取中美治疗白血病药品中有效成分、适应证、剂型和单位剂量相同的两种罕用药,通过计算药品价格比反映两国罕用药可负担性水平^[22];并分析甲磺酸伊马替尼在我国的平均价格与居民收入比情况。计算结果如表 3 和表 4 所示。表中所有价格均采用本国零售价,并以购买力平价(PPP)作货币转换标准,1 美元相当于 314 元。

表 3 两种典型的白血病药物的中美价格对比^[23]

有效成分	剂型	剂量/mg	中国/元	美国/元
甲磺酸伊马替尼	片剂	100	252.7	148.2
氟达拉滨	粉针剂	50	1 851.7	1 227

表 4 甲磺酸伊马替尼(格列卫)价格与居民年均收入比

人群	单价 ^a / 元	用法用量/ (mg/次)	年均药品 支出/元	占城镇居 民年收入 比例/倍	占农村居 民年收入 比例/倍
成人	252. 7	5	455 400	23. 83	77
3 岁以 上儿童	252. 7	3	273 240	14. 3	46

^a以 100 mg 计。资料来源:《中国统计年鉴》

在不考虑其他药品价格水平影响因素的情况下,表 3 所示两种罕用药在中国的价格水平均明显高于美国,可负担性水平较美国低。成人患者每年使用甲磺酸伊马替尼治疗白血病所需费用目前已达城镇居民年收入水平的约 24 倍,是农村居民年收入水平的 77 倍;而儿童患者的年用药费用是我国城镇居民年收入水平的 14 倍,是农村居民年收入水平的 46 倍。由此可见,罕用药年均费用占我国居民收入水平比例过高。

1.3.2 医保目录中的数目 医保目录中罕用药数目,是指进入一个国家或地区医保目录的罕用药数目,在我国即指进入《国家基本医疗保险和工伤保险药品目录》的罕用药数目。医保目录覆盖率是体现患者医药卫生支出补偿情况,患者享受国家公共卫生福利程度的核心评价指标。通过检索最新医保目录在我国已上市的 130 种罕用药中,进入国家医保目录的仅为 57 种,其中仅 10 种罕用药为甲类报销类型,属于全额报销,其余 47 种都是乙类,采取政府报销和患者自付相结合的支付方式。

1.3.3 报销水平 罕用药报销水平,是指一个国家或地区医疗保险市场对罕用药进行补偿性支付的比例^[24],其能够体现患者的医疗开支状况,反映国家医疗卫生覆盖率。通过文献分析比较美国、巴西、中国台湾和中国大陆的罕用药报销情况。比较发现,国际上对于罕用药的报销水平相对较高。如美国联邦医疗保险保健计划(Medicare-Approved Health Plans)规定,患者支付罕用药费用超过 4 350 美元时,国家承担 95% 的药品费用^[25];台湾地区患者若使用“行政院卫生署”公告的罕用药,所有费用都由财政支付^[26];与我国同处于发展中国家的巴西,亦自 2003 年起将戈谢氏病、法布雷病等纳入联邦报销目录,实施全额报销^[27]。反观我国,仅有 10 种罕用药可享受全额报销,占所上市罕用药的 7.69%;另 47 种罕用药报销比例为 15% ~ 20%,占所上市罕用药的 36.15%。

1.3.4 制度成因分析

1.3.4.1 缺乏研发税收减免政策和政府资助项目 众所周知,美国药品价格由于市场参与调控而一直居高不下,但上述中美价格对比表明,同类罕用药中国价格高于美国。笔者认为高成本引起了高价格。在美国,经罕用药认证后,企业可享受与该药品相关的临床试验费用 50% 的税收减免,以及每年最高约 40 万美元的临床项目资助,极大地节省了企业研发成本。我国政府应借鉴他国经验,通过市场机制、宏观机制的双重调控机制,合理控制和保障罕用药的可负担性。

1.3.4.2 国家医保目录对罕用药缺乏特殊遴选机制和报销制度 我国社会医保存在的制度缺陷及资源有限性,难以全面承担特殊疾病保障责任。罕见病通常伴随患者终生,治疗周期长、预后效果差且治疗成本较高,故其治疗成本效用低下。由于罕见病的特殊性,其治疗方案目前尚未纳入国家医保报销目录。在确定医保药品目录时,经济性是遴选核心,按现行的药物经济学成本效用遴选机制,罕用药很难入选。即使进入医保目录,由于目录对药品适应证的限制,亦不是全部罕用药都可享受全额报销。

近年来,全国各地医保部门针对罕用药可及性开展了积极探索。例如,江苏省对肿瘤靶向药和罕用药的支付采取谈判机制,以发挥医疗保障对医疗服务和药品费用的制约作用;山东省青岛市于 2012 年 7 月开始实施以共付机制为核心的罕见病保障制度,把有限资源用于弱势群体,强调基于疗效的临床风险控制。从卫生筹资结构来看,我国医保体系具备一定的能力覆盖部分费用较高的罕见病,国家可逐步将罕用药纳入社会医疗保险范畴^[28]。

2 完善我国罕用药可及性的政策建议

本研究表明,现阶段我国罕用药可及性明显低于发达国家,存在的问题有:上市数目少且时间滞后,生产企业供应能力弱,药品进医保数目少且报销比例低等。当前,我国医药卫生体制改革正向着“人人享有基本医疗保障,人人享有基本卫生服务”的方向努力。除了加强医疗卫生机构能力建设,提高医疗卫生服务水平外,更要重视治疗罕见疾病药品可及性问题。

2.1 建立罕用药认证制度,保障罕见病患者用药

建议参照国际上罕用药的认证体系,以“由宏观到微观、由原则到细则”的标准构建我国罕用药认证制度的法律体系,详细规定罕用药界定标准、资格认证操作流程、分级制度等具体内容,并在政府相关部门下设罕用药认证中心,专门负责认证标准和认证程序的执行工作。

建议参考各国或地区的“患病率”、“严重程度”和“药品可替代性”3项评价指标来界定罕用药^[7]。此外,由于不同罕用病发病率存在较大差异,待我国罕见病及罕用药认证标准成型后,可考虑建立更加详细的罕用药分级管理制度。

2.2 制定优惠政策,提高企业研发积极性

经过资格认证的罕用药,应享受如下优惠政策:①将罕用药的数据保护期延长至8~10年,以弥补罕用药研发投入的巨大成本;②罕用药认证中心应给予通过罕用药资格认证的企业相应的咨询帮助,涉及范围包括药品临床研究的方案设计,药品安全性、有效性评价等;③对企业实施税收减免;④建立支持性数据库,为罕用药研发企业提供临床试验数据;⑤增加罕见病救助办公室(慈善基金会设立)救济项目和形式,以支持罕见病患者用药,并采取民政救助、社会援助和个人负担等多渠道筹资的方式分摊患者所需药品费用。

2.3 完善药品特殊审批制度,加快罕用药上市速度

在现行特殊注册审批程序基础上,出台更细化的操作指南,建立罕用药的专业审批队伍,提高审批程序的可操作性。目前,我国特殊注册审批制度采用的是“提前审批位置+建立沟通合作机制”的特殊注册审批机制。建议将来除了细化提前审批位置的操作方法和建立有效责任制的沟通交流机制外,可探索减免临床对照组等审批材料并通过以“替代终点”为审批标准以降低罕用药的上市准入门槛。此外,还可尝试对一些临床数据难以收集的药品给予暂时性的上市许可。

2.4 强化新药监测机制,保障安全用药

受到上市前临床试验受试者人数限制,市场准入制度中应强化罕用药上市后的不良反应监管。目前,我国新药监测期不超过5年,且未对罕用药单独设立监测期限,不利于监测和评价上市罕用药。建议对罕用药单独设立8~10年的新药监测

期,以期保障患者的用药安全。此外,新药监测期内,CFDA应强化临床使用咨询和指导职能、医生用药安全培训职能和与罕用药认证中心合作协调职能。

2.5 降低医保准入门槛,建立多样化保险机制

现有医保药品价值体系过于强化经济核算,忽视了罕用药的特殊性。政府应注重大众权利式保障和小众福利式救助相结合,将罕用药单独列入医保范围,降低罕用药进入医保目录的遴选标准,待时机成熟或可设立《医保罕用药目录》。

此外,国家医保报销和付费机制的普适特点不利于保障患者治疗及用药,可实施多方承担保障责任的共付和谈判机制,尽可能降低患者自付药费比例。同时,国家还应推动商业健康保险机构专设罕见病商业保险品种,并逐步在青少年及儿童中普遍推广,提高罕见病救助及罕用药可及性,减少国家公共卫生支出,提升全民健康福利水平。

参考文献

- [1] U. S. Food and Drug Administration (FDA). Rare diseases take spotlight in annual event [EB/OL]. (2011-02-24) [2012-12-22]. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm244408.htm>.
- [2] Gong SW, Zhang M. Thinking on the definitions of rare disease and orphan drugs in China [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2006(15): 1 225 - 1 229.
- [3] Tao Y. The current situation of orphan drug regulation in the United States [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2001, 36(9): 634 - 636.
- [4] Jiang H. Review and reference on the USA drug market access system [J]. *Guangxi Soc Sci* (广西社会科学), 2013(2): 89 - 93.
- [5] Zhu JP. Exploration of ancient Chinese on the relation of geographical environment to human diseases [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2011, 26(12): 2 791 - 2 794.
- [6] Xin ZJ, Wang ZS, Chen ZJ. Studying the status of orphan drugs in China and its countermeasures [J]. *Chin Health Serv Manage* (中国卫生事业管理), 2011(5): 349 - 351.
- [7] Li HT. Analysis on the accessibility of drugs in China [J]. *Chin Health Serv Manage* (中国卫生事业管理), 2009(9): 612 - 614.
- [8] Ding JX, Li XT, Zhao Y. The unify operation pattern of drug reimbursement list under the policy of new medical reform-based on the empirical analyses of the drug reimbursement list of new cooperative medical system [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2011, 25(10): 962 - 968.

- [9] Liu LQ. Research on strategies of essential medicines availability in community health service facilities (促进社区卫生服务机构基本药物可获得性策略研究) [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2009.
- [10] U. S. Food and drug administration. search orphan drug designations and approvals [EB/OL]. (2012-12-02) [2013-01-03]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/OOPD_Results_2.cfm.
- [11] List of medicinal products for rare diseases in Europe [EB/OL]. (2013-10-01) [2013-12-20]. http://www.orpha.net/orphancome/cahriers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.
- [12] Ministry of Health, Labour and Welfare. Rare disease medicine formulated product catalogue [EB/OL]. [2008-09-05] (2013-01-03). <http://www.mhlw.go.jp/english/index.html>.
- [13] Korea food and drug administration [EB/OL]. [2012-08-30] (2012-12-29). <http://www.mfds.go.kr/index.do>.
- [14] China Food and Drug Administration. State Food and Drug Administration issued "special approval of new drug registration regulations" [EB/OL]. [2009-01-09] (2013-01-01). <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/35168.html>.
- [15] Gao S. Do not let a rare disease "rare" drug [N]. *Health News* (健康报), 2010-06-19 (5).
- [16] Gong SW. Management strategies of improving orphan drugs access in China (促进我国罕见病患者药品可及性的管理策略研究) [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2008.
- [17] Sun GJ. Discussion about market concentration ratio of pharmaceutical industry in China [J]. *Chin Pharm* (中国药房), 2004, **15**(4): 588 - 590.
- [18] Rare Disease Relief Public Fund. China rare disease network [EB/OL]. (2010-01-01) [2012-12-26]. <http://www.chinaredisease.cn/5-7.html>.
- [19] Global concern on the orphan drug development [N]. *China High-Tech Industry Health* (中国高新技术产业导报), 2002-07-03 (5).
- [20] Zhang L. Orphan drug development prospect analysis [N]. *Med Econ News* (医药经济报), 2002-06-24 (2).
- [21] Gong SW, Xu Y, Zhang L. Study on evaluation indicator system of drug accessibility [J]. *Chin Health Econ* (中国卫生经济), 2011, **30**(5): 72 - 74.
- [22] Zhang RW, Hu SL. A comparative study of international price for pharmaceuticals medicine price [J]. *Chin Health Econ* (中国卫生经济), 2001, **20**(2): 26 - 28.
- [23] Ding JX, Sun XD, Ji N, et al. Availability evaluation and safeguard legal system research for orphan drugs in US and China [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2011 (14): 1129 - 1132.
- [24] Yang L, Hu SL, Gong YC. International experience of pharmacoeconomic evaluation in health decision-making [J]. *Chin Pharm* (中国药房), 2004 (6): 347 - 351.
- [25] Hu JJ, Luo AQ, Xu P, et al. Analysis of international medical insurance status orphan drugs [R]. 2012 年中国药学会药事管理专业委员会年会论文集 (上册). Beijing: 2012-08-11.
- [26] Lin YH, Wu XM. Design of orphan drug industrial policy [J]. *Modern Management Sci* (现代管理科学), 2012 (5): 9 - 11.
- [27] Li MY. Provide the necessary protection for rare diseases medical [N]. *People's Political Consultative Daily* (人民政协报), 2010-03-10; (D02).
- [28] Zhong X. Rare diseases is likely into health insurance directory next year [J]. *China Health Insurance* (中国医疗保险), 2012 (8): 71.