

我国罕见病界定标准初探

陈永法* 伍琳

中国药科大学国际医药商学院 江苏南京 211198

【摘要】目的:为我国罕见病界定标准的确立提供参考。方法:比较欧美日等国家和地区罕见病定义并提炼出界定标准,分析影响各标准制定的关键因素,进而提出确立我国罕见病界定标准的建议。结果与结论:一个国家罕见病界定标准的制定受社会经济发展水平、医学发展水平、社会保障水平等因素影响,建议我国采用患病数、疾病严重程度、罕用药经济学标准来界定罕见病。

【关键词】罕见病;罕用药;界定标准;立法

中图分类号:R197 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1674-2982.2014.10.004

Preliminary study on Chinese standards for defining rare diseases

CHEN Yong-fa, WU Lin

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

【Abstract】 Objective: To suggest approaches for the establishment of Chinese standards for defining rare diseases and advance corresponding Chinese legislation. Methods: By comparing the standards for defining rare diseases in Europe, the United States, and other countries and studying key influencing factors of standards, this paper proposes suggestions for the establishment of proper Chinese standards for defining rare. Results and Conclusion: Social and economic development levels, medical development levels and social security levels influence the establishment of standards. It is recommended that the national conditions should be taken into consideration and the number of patients, severity of the diseases and economic indicators of orphan drugs be used to define rare diseases in China.

【Key words】 Rare diseases; Orphan drug; Definition standards; Legislation

《深化医药卫生体制改革三年总结报告》指出,截至2011年我国医疗保险覆盖率达到95%,初步进入全民医保国家行列。^[1]然而,我国走的是“低水平、广覆盖、保基本”的医疗保障之路,要想实现“人人享有基本医疗保障,人人享有基本卫生服务”的医药卫生体制改革目标,除了需要加强医疗卫生机构能力建设、提高常见疾病的诊疗及服务水平外,也要重视罕见疾病的救治与保障问题。目前,我国对于患病率极低、治疗难度较大、治疗药物市场容量狭窄的罕见病,尚无专门的立法和政策规定,罕用药也未能纳入国家医疗保险目录,人数众多的罕见病患者中只有不到1%能得到及时有效的救治,其生存状态令人担忧。^[2]

关注生命质量、提高弱势群体医疗福利,已成为当今世界各国密切关注的社会问题。许多发达国家都出台了罕见病专项法律法规,明确罕见病的界定

标准,并对罕用药的研发、生产、上市进行科学指导。目前,我国罕见病相关政策尚属空白,缺乏针对罕见病的法律界定。界定标准不明确导致我国罕见病患者分布难以统计,从而无法启动流行病学研究,相应的罕见病防治工作的开展也失去了基石。基于上述困境,有必要对我国罕见病进行明确界定,为罕见病立法奠定基础,为更好的保障罕见病患者权益、加快罕用药研发与审批提供依据。本文结合部分发达国家成熟经验,通过比较各国罕见病定义进而提炼出界定标准,并分析各标准制定的影响因素,以期为我国罕见病界定标准的制定提供参考和思路。

1 部分国家罕见病界定标准

1.1 罕见病定义

目前美国、日本、欧盟、澳大利亚等30多个国家

* 作者简介:陈永法,男(1965年—),教授,博士生导师,主要研究方向为药事法规。E-mail:cyf990@163.com

和地区对罕见病进行了立法保障。^[3] 这些国家和地区依据国情建立了一套认证体系, 详细规定罕见病界定标准、分级制度、认证流程等具体内容, 罕见病定义系统、明晰, 具有较好的研究与参考价值(表 1)。

表 1 部分国家和地区罕见病定义

国家	罕见病定义
美国	患病人数少于 20 万, 或患病人数超过 20 万时, 开发和生产适用于这些疾病或病变的药品无法从此药在美国的销售中收回其成本的疾病
澳大利亚	患病人数少于 2 000 人的疾病
日本	患病人数少于 5 万人, 无合适的替代药物、医疗器械或者治疗手段的疾病
韩国	患病人数少于 2 万人或者没有合适治疗药物、替代药物的疾病
欧盟	患病率低于 0.5‰, 危及生命的、严重渐进性疾病或严重慢性病, 其针对性治疗药物难以从无保护的市場销售中收回成本; 该疾病目前无令人满意的疗效与替代疗法
新西兰	患病率低于 0.5‰ 或者是危及生命、慢性衰退性疾病
加拿大	患病率低于 0.5‰ 的危及生命的或者是严重衰退性疾病

1.2 筛选界定标准

虽然国际上对于罕见病的定义尚未达成统一, 但基于罕见病发病率低、症状严重、治疗方法及药物不可替代的特点, 各个国家或地区基本依据流行病学标准、疾病严重程度、罕用药经济学标准来界定罕见病。

1.2.1 流行病学标准

流行病学标准是最为直观的界定疾病罕见程度的标准, 国际上大致分为患病数、患病率两类。美国、日本、韩国、澳大利亚以患病数界定罕见病, 欧盟、加拿大、新西兰则以患病率不超过 0.5‰ 来界定罕见病。除此之外, 一些国家还制定了细分标准, 如日本以发病率不超过 0.4‰ 来界定新生儿罕见病、罕见癌症或恶性肿瘤。^[3] 虽然发病率能更为准确地反映疾病的流行病学状况, 但测算时要求在相同的控制条件下对同一目标人群开展中长期的随访, 测算难度与成本较高; 患病率、患病数在测算过程中只考虑现患数, 不需连续跟踪、监测、随访, 其测算成本低于发病率。^[4] 因此, 在卫生计划制订与疾病负担估算的过程中, 出于成本测算的考虑, 各国更倾向于以患病率或患病数界定罕见病。

1.2.2 疾病严重程度

疾病的种类理论上可被无限细分, 若仅以流行

病学标准界定罕见病, 一些不足以对患者生命构成威胁且不会严重影响患者生活质量的常见病被细分后也可能会满足罕见病的流行病学要求, 进而被认定为罕见病。为对患严重的、危及生命的罕见病患者生命健康权的特殊、优先保障, 提高稀缺医疗卫生资源的配置效率, 一些国家和地区将疾病的严重程度也纳入罕见病的考量范围, 如欧盟“危及生命的、严重渐进性疾病或严重慢性病”; 韩国“非常紧急且不存在替代疗法、目前没有适宜方法治疗的疾病”。这不仅体现了医学救死扶伤的本质, 也能促进医疗卫生资源的合理配置。

1.2.3 罕用药经济学标准

罕见病发病机理复杂、患者分布零散, 其药物研发一直面临周期长、风险大、回报小的严峻考验。欧美发达国家奉行自行研发为主的产业政策, 然而自主研发的政策背后成本和代价也是高昂的, 许多罕用药都无法从其市场销售中收回成本。^[5] 为进一步提高企业研发罕用药的积极性, 美国在《罕见病法 2002》中增加了“开发和生产适用于这些疾病或病变的药品, 无法从此药在美国销售中收回其成本”的认定情况。欧盟也在 No. 141/2000 规章第 3 条中补充规定: “用于诊断、预防或治疗影响欧盟不到 0.5‰ 人口的危及生命的、严重衰退性疾病或严重慢性病的药品, 上市后的销售利润不能弥补投资”。^[6]

美国、欧盟罕见病界定在流行病学标准以及疾病严重程度的基础上并行罕用药的经济学标准, 是为了在明确疾病定义的基础上激励罕用药研发, 引导企业关注药品的医疗价值、社会价值以及创新程度, 而不是以单一的市场容量判断投资的价值, 从而确保罕见病患者能及时得到持续、有效的治疗药物。

2 界定标准制定的影响因素

2.1 社会经济发展水平

社会经济发展水平包括经济、卫生、文教、社保等方面, 是一国综合国力与国际竞争力的重要体现, 可借助人类发展指数 (Human Development Index, HDI) 进行衡量。罕见病问题是涉及经济、法律、医疗、人文的综合性问题, 罕见病界定标准的制定理应受到一国社会经济发展水平的影响。

HDI 依数值大小, 将世界各国分为极高、高、中等、低人类发展水平 4 个等级, 数值越大的国家社会经济发展水平越高。表 2 列出的目前世界上所有已明确罕见病界定标准的国家中, 除巴西、保加利亚、

罗马尼亚属于高人类发展水平外,其余各国社会经济发展水平均属极高水平。由此可见,罕见病界定标准的制定是建立在较高的社会经济发展水平上的。

表2 已制定罕见病界定标准国家和地区的 HDI 及排名

国家	HDI	排名	国家	HDI	排名
挪威	0.955	1	芬兰	0.892	21
澳大利亚	0.938	2	斯洛文尼亚	0.892	22
美国	0.937	3	西班牙	0.885	23
荷兰	0.921	4	意大利	0.881	25
德国	0.920	5	斯洛伐克	0.840	25
新西兰	0.919	6	卢森堡	0.875	26
爱尔兰	0.916	7	英国	0.875	27
瑞典	0.916	7	捷克	0.837	28
瑞士	0.913	9	希腊	0.86	29
日本	0.912	10	塞浦路斯	0.848	31
加拿大	0.911	11	马耳他	0.847	32
韩国	0.909	12	爱沙尼亚	0.846	34
香港	0.906	13	匈牙利	0.831	37
冰岛	0.906	13	波兰	0.821	39
丹麦	0.901	15	立陶宛	0.818	41
以色列	0.900	16	葡萄牙	0.816	43
比利时	0.897	17	拉脱维亚	0.814	44
奥地利	0.895	18	罗马尼亚	0.786	56
新加坡	0.895	18	保加利亚	0.782	57
法国	0.893	20	巴西	0.730	85

注:资料来源于《人类发展报告 2013》

2.2 医学发展水平

罕见病难以诊断和治疗。据统计,现有的 6 000~8 000 种罕见病中,医学上有良好认知的仅 1 300 种左右。^[7] 医学领域的研究突破是罕见病患者的希望,若一国医学发展水平偏低,罕见病的临床诊

断就会困难重重,罕见病很可能被其它常见病的症状所掩盖,导致误诊漏诊,临床获取的流行病学数据也可能因此被低估,最终制定的流行病学标准也就无法做到科学有效。显而易见,对罕见病的全面认识与深入了解是科学界定罕见病的前提,唯有不断提高医学发展水平,建立对罕见病正确而全面的认知,才能获取正确的流行病学资料,罕见病界定标准的确立才会有科学的理论依据与数据支持。

表 1 所列国家的医学发展水平较高,能够以准确、详实的临床数据确定流行病学指标,并通过对疾病严重程度区分来确定优先保障的罕见病种类,从而制定出科学合理的罕见病界定标准;部分国家还建立了公益性的信息服务机构,如美国罕见病研究中心、欧盟罕见病协会等,它们将患者与研发组织、制药企业、政府机构连接起来,帮助患者获得更多治疗与新药研制的信息。

2.3 社会保障水平

社会保障水平表明一个国家社会成员享受的社会保障的高低程度,直接反映出政府在社会保障方面的投入力度。罕见病与常见疾病相比,给个人、家庭以及社会带来的负担更为沉重,如衰退性小脑性共济失调症平均每年每人花费可达 18 776 欧元。^[4] 社会保障水平较低的国家由于支出不足,很可能无力对这类人群进行平等的救助和保障。因此,社会保障水平决定了一个国家在财政可承受范围内对罕见病患者保障水平的高低,也会影响罕见病流行病学标准模式的选取。本文借助社会保障支出占 GDP 的比重来衡量整体社会保障水平,部分国家社会保障支出水平见表 3。

表3 2008—2013 年各国社会保障支出占 GDP 的比重(%)

类型	国家	2008	2009	2010	2011	2012	2013
福利型	瑞典	27.5	29.8	28.3	27.6	28.1	28.6
	新西兰	19.8	21.2	21.3	21.4	22.0	21.2
	加拿大	17.6	19.2	18.7	18.1	18.1	18.2
保险型	美国	17.0	19.2	19.8	19.6	19.7	20.0
	澳大利亚	17.8	17.8	17.9	18.2	18.8	19.5
	日本	19.8	22.2	22.3	—	—	—
	韩国	8.4	9.6	9.2	9.1	9.3	—

注:资料来源于经济合作与发展组织社会支出数据库

一般而言,患病率模式的保障水平高于患病数模式^[4]:以患病数为界定标准,受保障的患者人数固定,不受总人口变化的影响,政府无需为总人口的增

长支出更多的罕见病保障资金;而以患病率为界定标准,总人口增多,受保障的患者数也随之不断增多,意味着为公平保障罕见病患者福利,政府需要支

出更多的财政保障资金。通过对比表 3 可知:瑞典、新西兰等福利型、高社会保障国家更注重公平,其罕见病政策在制定理念上更倾向于高水平的全面保障,力图通过国家福利实现国民福利的均等化,因此多采用动态指标——患病率来界定罕见病;美国、澳大利亚等保险型、强调卫生资源利用效率的发达国家,往往将经济效率放在更加重要的位置上,为避免过高的社会福利对自由竞争原则造成损害,会优先选择患病数进行界定;日本、韩国作为相对美欧而言的后发工业化国家因存在“先天不足”,在其赶超过程中为避免落入“高福利陷阱”,也采用患病数作为界定标准。^[8]

3 我国罕见病界定标准建议

我国 2013 年 HDI 排名世界第 102 位,属中等人类发展水平,与发达国家在综合实力上存在一定差距。随着我国社会经济的不断发展,在探索制定本国罕见病界定标准时应注意循序渐进,不能照搬国外标准以求一步到位。参照国际经验并结合我国社会保障、卫生资源配置现状、药品保障供应体系等实际情况,本文提出了当前我国罕见病界定标准的制定建议。

3.1 流行病学标准

流行病学标准作为国际通行的罕见病界定标准,能够准确、直观地描述疾病的罕见程度,应首先得到确认。流行病学标准应选取患病数还是患病率,主要受社会保障水平的影响。我国社会保障制度建设起步较晚,2009 年我国社会保障支出总额为 21 888.6 亿元,虽然绝对额已达历史最高水平,但社会保障支出占 GDP 的比重仅为 6.42%,即使与欧盟 1960 年的水平相比依然存在巨大差距。^[9] 社会保障制度不健全、保障水平偏低、覆盖面偏窄,意味着欧盟等以患病率为标准界定罕见病的高福利保障政策,并不适合我国国情。为实现高效配置医疗卫生资源,以有限的资源投入实现最大产出,可以考虑借鉴美国、日本等对医疗卫生财政支出持审慎态度的国家,用静态指标——患病数来界定罕见病可能更适合我国国情。

3.2 疾病严重程度

罕见病会造成患者生理、情感和心理上的缺陷,大部分罕见病严重危及生命,然而并非所有罕见病都难以治疗,如粘多糖储积症,这类进展性疾病的病

程较长、发病缓慢,早期诊断、早期治疗可以防止机体出现不可逆转的损害。^[10] 由此可见,不同严重程度的罕见病不能等同视之。如果仅以流行病学标准界定罕见病,那么严重的、不严重的罕见病,甚至常见病的亚组疾病都有可能被纳入罕见病的范畴,这将导致我国本就有限的卫生资源无法得到充分利用。为保证较严重的罕见病患者优先享受到政策支持,可考虑建立有效的分级指标体系,将罕见病分为不同的类型和级别,在满足流行病学标准的前提下,只有达到规定的严重级别,才可被认定为罕见病。这样就能保证严重罕见病患者的医疗卫生需求优先得到满足,从而促进医疗卫生资源合理有效地配置,以有限的公共卫生资源发挥最大的社会效益。

3.3 罕用药经济学标准

罕见病患者长期以来面临缺医少药的困境,其深层原因是罕用药研发周期长、市场容量低、商业投资回报小,企业缺乏研发生产罕用药的积极性。即使少数大型企业愿意以承担社会责任的方式投入到罕用药的研发中,长此以往也可能因为无法承担研发失败的成本损失,而不得不停止研发生产。同时,罕用药研发的高风险性与临床疗效的不确定性,很大程度上也打击了企业的研发热情,最终导致没有企业愿意研发生产罕用药,使得罕见病患者陷入“无药可医”的境地。因此,单纯的市场供应机制无法满足患者的用药需求,若要提高罕见病患者的用药可及性,政府必须对市场进行干预,如我国目前对临床必需的基本药物中用量小的个别品种实行定点生产试点。我国在制定罕见病界定标准时,应当将罕用药经济学标准纳入其中,对那些维持生命必须但盈利困难的罕用药予以支持,发挥政策的激励作用,引导企业积极投入罕用药的研发生产,满足患者及时、可持续的用药需求,促进我国罕用药产业健康发展。

4 小结

罕见病界定标准的制定是一国开展罕见病立法工作的前提和基础,受社会经济发展水平、医学发展水平、社会保障水平等多种因素共同影响。我国在结合国情制定罕见病界定标准时,首先应紧扣“罕见”一词,依据本国社会经济实力确定流行病学标准;同时需考虑疾病严重程度,避免资源的低效率配置所造成的社会整体福利的损失。同时,在市场经济环境下,为提高罕见病患者用药可及性,实施罕用

药倾斜政策、引入罕用药经济学标准以激励药品研发也实属必要。需要指出的是,对罕见病的关注绝非仅仅出于怜悯、仁慈、扶弱的情感选择,而是政府对全民健康的理性构建,是着眼于整个国家和全人类健康繁衍过程中的必要投资。如何保障罕见病患者的生命健康权,使其能够平等、充分地参与到社会生活中,共享社会物质文化成果,需要政府与全社会共同关注。

参 考 文 献

[1] 中国医保覆盖率 95% 初步进入全民医保国家行列[EB/OL]. (2012-07-22)[2014-08-21]. http://news.sohu.com/20120722/n348722117.shtml?qq-pf-to=pcqq_c2c

[2] 吴诗瑜, 张勤. 关于建立罕见病研究和防止策略的思考[J]. 中国卫生资源, 2011, 14(5): 317-319.

[3] 程岩. 罕见病法律制度的困境与出路[J]. 河北法学, 2011, 29(5): 10-19.

[4] Posada de la Paz, Manuel, Groot, Stephen C. . Rare Diseases Epidemiology [M]. Advances in Experimental Medicine

and Biology, 2010.

[5] 丁锦希, 季娜, 李晓婷, 等. 我国生物医药创新投入及其政策成因分析—基于中美欧创新投入现状的实证评价[J]. 科学管理研究, 2012(4): 10-14.

[6] European Parliament. Regulation EC No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products [Z]. 2000.

[7] 施维. 罕见疾病和“孤儿药”的历史和发展趋势[C]. 新观点新学说学术沙龙文集, 2011.

[8] 财政部社会保障司课题组. 社会保障支出水平的国际比较[J]. 财政研究, 2007(10): 36-42.

[9] IMF. Government Finance Statistics Yearbook [M]. Washington D C, 2008.

[10] 龚时薇, 张敏, 邓秀玲, 等. 对我国罕见病与孤儿药界定的思考[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(15): 1225-1229.

[收稿日期:2014-08-23 修回日期:2014-09-29]

(编辑 赵晓娟)

· 信息动态 ·

2014 年世界心脏日: 减盐可挽救生命

2014 年 9 月 28 日为世界心脏日,世界卫生组织呼吁各国对过多用盐问题采取行动,通过落实世界卫生组织提出的减钠建议,减少发生心脏病和中风的人数,从而挽救更多生命。

心脏病和中风等非传染性疾病是 21 世纪的主要死因,而食用过多的盐可导致高血压,并大大增加心脏病和中风的风险。世界卫生组织支持全球减少非传染性疾病行动计划,其中一项目标就是到 2025 年将全球钠摄入量相对减少 30%。

为此,世界卫生组织为减少食用盐提出了以证据为基础的战略,包括:(1)制定法规和政策,确保食品生产商和零售商降低食品和饮料产品中的含盐量;(2)与业界达成协议,确保生产商和零售商提供

健康食品(低盐)并使人们可以承受;(3)在公共场所营造健康饮食环境,如学校、医院、工作场所和公共机构;(4)确保食品标签清晰,可使消费者易于了解产品含盐量;(5)落实世界卫生组织关于向儿童推销食品和非酒精饮料的建议。个人和家庭减少盐摄入的策略包括:(1)购买加工食品时阅读食品标签,查看含盐量;(2)当购买制备食品时要求购买少盐产品;(3)从餐桌上移除盐罐和瓶装酱料;(4)将一天中做饭添加的食盐量最大数量限制在五分之一汤匙;(5)限制高盐产品的频繁食用;(6)通过多数情况下没有添加食盐并且没有经过加工的食品餐食对儿童的口味进行引导。

(来源:世界卫生组织网站)