

## 我国罕见病药物合作情况简析

俞颖慧<sup>1</sup>, 廖云凤<sup>2</sup>, 周 斌<sup>1</sup>

(1 中国医药工业研究总院中国医药工业信息中心, 上海 201203; 2 天士力生物医药股份有限公司, 上海 201203)

**[摘要]** 我国企业在罕见病药物研发领域尚处于起步阶段, 合作成为很多企业进入罕见病领域的选择。本文对 2011 年至 2022 年 4 月 30 日我国企业涉及第一批罕见病目录适应证药物的合作情况进行分析, 发现随着国家对罕见病重视程度的提升, 2019 年之后合作数量有显著提升, 合作方式以许可引进为主, 人群较多的罕见病合作数量较为集中, 涌现出了一批以罕见病为战略领域的生物科技企业。建议推动罕见病立法, 可以出台更多罕见病研发相关的政策鼓励和激励企业加入罕见病领域的创新药研发中, 推动本土创新罕见病药物的发展。

**[关键词]** 罕见病药物; 合作; 企业

**[中图分类号]** R95      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 1003-3734(2023)17-1707-05

## Brief analysis on the collaboration of drugs for rare diseases in China

YU Ying-hui<sup>1</sup>, LIAO Yun-feng<sup>2</sup>, ZHOU Bin<sup>1</sup>

(1 China State Institute of Pharmaceutical Industry China National Pharmaceutical Industry Information Center, Shanghai 201203, China; 2 Tasly Biopharmaceutical Company, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** The drug R&D of rare diseases in China is still in early stage. Collaborations have become a choice for many companies to enter that field. This article analyzes the collaboration deals involving Chinese companies from year 2011 to April 30th, 2022 on drugs with indication included in the first batch of rare disease list. It is found that as the country has put more emphasis on rare diseases, the number of transactions has increased significantly after the year of 2019. The deal model is mainly licensing deal, and transactions in rare disease indications with a big population is relatively concentrated. A group of biotechnology companies with rare diseases as their strategic focus have emerged. It is suggested to promote the legislation of rare diseases in China and more incentive policies concerning the research and development in rare diseases can be introduced in the future, so as to promote more Chinese companies to join in the research and development of innovative drugs in the rare diseases, and to further accelerate the development of local innovative drugs for rare diseases.

**[Key words]** rare disease drugs; collaboration; company

## 1 我国罕见病药物研发仍在起步阶段

2016 年发布的“健康中国 2030”规划纲要第十二条完善药品供应保障体系中明确指出要“完善罕见病用药保障政策”。近年来我国陆续出台多项政策措施支持罕见病行业的发展, 罕见病患者的权益

不断受到多方关注。2018 年 5 月, 国家卫生健康委员会等部门联合发布了《第一批罕见病目录》(以下简称罕见病目录)<sup>[1]</sup>, 收录了 121 种罕见病, 其中 86 种罕见病在全球有治疗药物被批准, 77 种罕见病在中国有药物可治, 但有 9 种罕见病的药物没有在中国获批上市, 这些罕见病的中国患者面临“境外有药、境内无药”的困境。

目前这些药物中有部分已经通过多种模式进入我国, 惠及我国罕见病患者, 包括国外企业直接进入

**[作者简介]** 俞颖慧, 女, 博士研究生, 主要从事社会管理药学研究。  
E-mail: euge\_013@163.com。

**[通讯作者]** 周斌, 男, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事医药产业经济政策与医药政策法规研究。E-mail: zhoubin@sinopharm.com。

我国、国内企业和国外企业合作以及国内外企业通过海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区落地应用。

我国制药企业对罕见病药物研发仍在起步阶段,主要可能是因为罕见病患者人群少,国内没有形成系统的罕见病药物保障机制,有支付能力的患者数量更为有限,因此企业收益很难保障。随着多项罕见病相关研发政策陆续出台,例如对罕见病药物实行优先审评审批、为罕见病研发企业提供财税支持、未来可能给罕见病药物最长不超过7年的市场独占期。近年来,专注于罕见病药物研发的本土企业开始涌现,推动了我国罕见病生态圈的构建。

## 2 合作是推动我国罕见病药物发展的重要途径

新药研发是一项高投入低回报的工作,根据Tufts研发中心的数据,研发一个新药要耗费26亿美元的成本,而研发的成功率也在降低,2005—2016年从I期临床研究到上市的开发成功率为9.6%<sup>[2]</sup>,而2010—2020年的这一数字降低到了7.9%<sup>[3]</sup>,这还没包括临床前开发的成功率。另一项大型回顾性研究表明,2000—2015年罕见病药物的临床开发成功率更低(约为6.2%),而罕见病适应证(不含肿瘤)的成功率为13.2%,略高于所有药物的平均成功率<sup>[4]</sup>。

新药自主研发从发现到上市需要耗费大量的资源和投入,大型跨国公司拥有雄厚资金实力和成熟的体系,可以采取这种研发模式,但是由于上文提到的成功概率问题,单纯依靠自主研发的模式没有可持续性,无论大型跨国企业还是中小型公司,纷纷采取了开放性的研发模式。据了解,跨国企业临床阶段创新药约有75%来自和外部合作,合作产品的开发成功率往往更高<sup>[5]</sup>。

近年来,国内制药企业在注重自主研发的同时,也通过多种模式与外部合作来扩充研发管线和上市产品,很多企业通过合作交易推动罕见病药物在我国落地,促使更多境外有药境内无药的产品在我国研发上市。

## 3 我国罕见病药物合作情况

通过公开渠道检索,从2011年至2022年4月30日国内企业涉及罕见病目录适应证药品的合作交易共61笔,其中大多数交易(39笔)为我国企业针对国外研发项目开展的合作(“引进来”),相较将国外罕见病项目“引进来”的合作,国内罕见病项目与国外企业合作(“走出去”)的相对较少,只有5笔为我国本土研发项目“走出去”的合作(见表1)。

表1 我国研发的罕见病药物“走出去”合作

项目名称	罕见病适应证	交易时间/年-月-日	转让方	受让方
毗非尼酮	特发性肺纤维化	2014-02-13	睿星基因有限公司	AFT Pharmaceuticals 公司
edralbrutinib	视神经脊髓炎	2018-01-09	恒瑞医药公司	TG Therapeutics 公司
cavosonstat	囊性纤维化	2019-08-20	朗煜医药公司	Path BioAnalytics 公司
IBI-326	视神经脊髓炎	2022-01-10	信达生物公司、驯鹿医疗公司	Sana Biotechnology 公司
FP-045	范科尼贫血	2022-02-23	逸达生物公司	TR-Pharm 公司

近年来,随着我国创新药研发能力的不断增强,涌现出一大批国内企业研发的项目走出国门与国外企业合作的案例,据不完全统计,2011年至今有超过100个创新药通过合作走出国门。特别是近3年在抗肿瘤药领域,有多家公司的程序性死亡受体-1(PD-1)单抗的境外权益与国外企业合作,另有多款双抗、抗体偶联药物(ADC)和嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)产品走出国门,有些产品已成功在海外获批上市。国内企业研发项目走出国门的大部分为罕见病目录适应证,可能与国内企业过往对于罕见病药物研发的关注度较弱有较大关系。

现主要对合作区域涉及我国的56笔合作进行简要分析。这56个国内罕见病药物的合作主要发生在2019年之后,2018年及之前每年交易的药物数量非常少,2019年开始有了井喷式增长,2019年交易的18个药物来自10项交易。

合作时项目的开发阶段以临床前和已批准上市的罕见病药物居多,分别为17和14个,而处于I期临床研究的药物较少,企业倾向于合作早期阶段的产品可能源于付出的购买成本较低,而上市和晚期阶段产品的合作初衷可能与较低的开发风险有关,见图1。

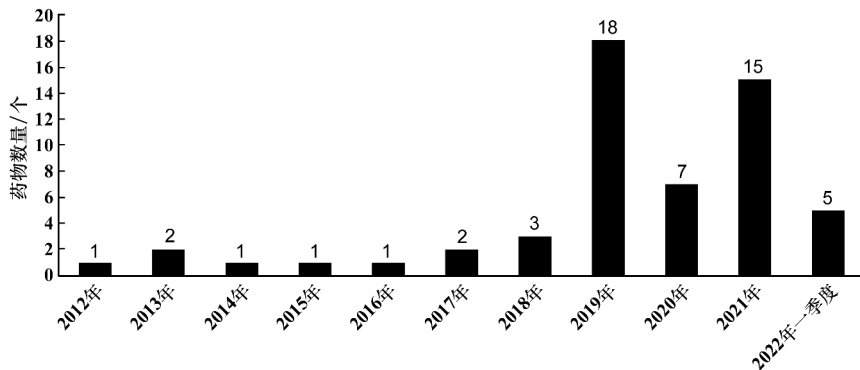


图1 2011年至2022年一季度合作的罕见病药物分布

### 3.1 我国罕见病药物合作以许可合作为主要模式

制药企业之间的药物合作主要有如下几种模式<sup>[6]</sup>:

① 许可合作,即专利的许可交易,专利权利人通过与被许可人签署许可协议,将许可产品的专利权益许可给予被许可方在特定的区域和范围内使用,用于许可产品的开发和商业化等,并获得一定的收益<sup>[7]</sup>。② 收购,包括产品的收购和整个公司的收购,后者完成交易的风险和复杂程度明显上升。③ 研发合作,制药企业和有研发平台的公司形成合作,共同开发新药。④ 其他类型的合作模式还包括合资公司、期权合作、商业化合作和特殊目的公司等。

这些合作模式各有特点,没有绝对意义上的最优合作模式。制药企业在选择合作模式时,往往根据自身战略和需求,兼顾各方因素,以期与合作伙伴通过合作实现优势互补和合作共赢<sup>[8]</sup>。

在罕见病药物涉及中国区域的这56笔合作中,大多数为许可合作(35笔),许可合作相对其他合作模式而言在合作区域内双方权责较为简单,被许可人基本上全权负责和决定在合作区域内的开发和商业化,许可方获得收益但参与区域内事务较少,在这种模式下项目的推动往往较为顺利。另还有研发合作7项、商业化合作6笔以及部分期权合作和合资合作。尚无并购合作,这可能与国内大中型制药企业尚未以罕见病作为核心战略领域有关。

### 3.2 市场潜力大、药物研发有突破的罕见病适应证交易较为集中

这些交易涉及30种罕见病适应证,其中,血友病、视网膜色素变性、肌萎缩侧索硬化症的交易数量较多,其他大部分适应证的交易

数量比较分散,有21种适应证都分别只有1笔合作发生。

一些适应证的合作数量较高可能和患病人群、市场容量及药物研发进展有一定相关性。血友病是一种伴性隐性遗传性出血性疾病,该疾病的患病率根据文献记载我国为2.73/10万,血友病的治疗手段包括凝血因子替代治疗和新兴药物替代治疗、外科手术、基因治疗等<sup>[9]</sup>;该疾病国内外研究均较多,各类研究文献根据中国知网查询结果有5644篇。视网膜色素变性是眼科常见的遗传性视网膜疾病<sup>[10]</sup>,世界范围内患病率为1/7000~1/3000,在我国约为1/3784;该疾病治疗近年来在国际上发生了重大突破,Spark Therapeutics公司开发的Luxturna是全球首个治疗视网膜色素变性的基因疗法,通过将腺相关病毒(AAV)载体将RPE65基因引入患者体内,使患者生产正常功能蛋白从而可以长期改善患者视力,但在国内无公认明确有效的治疗药物,依然面临境外有药境内无药的局<sup>[11]</sup>。肌萎缩侧索硬化症又称“渐冻人”,流行病学数据主要来自中国香港地区,发病率约0.6/10万,患病率约3.1/10万;目前治疗该疾病的药物依达拉奉ORS已经进入医保目录,海思科公司也引入了一款海外已上市的利鲁唑舌下膜片,这些药物的上市将为我国患者带来更多福音。重症肌无力目前一线治疗药物为溴吡斯的明,其他都是一些免疫治疗药物;和铂引入的FcRn药物巴托利单抗目前正在开展Ⅲ期临床研究,在不久的将来可以为这些患者提供更多的治疗选择,见图2。

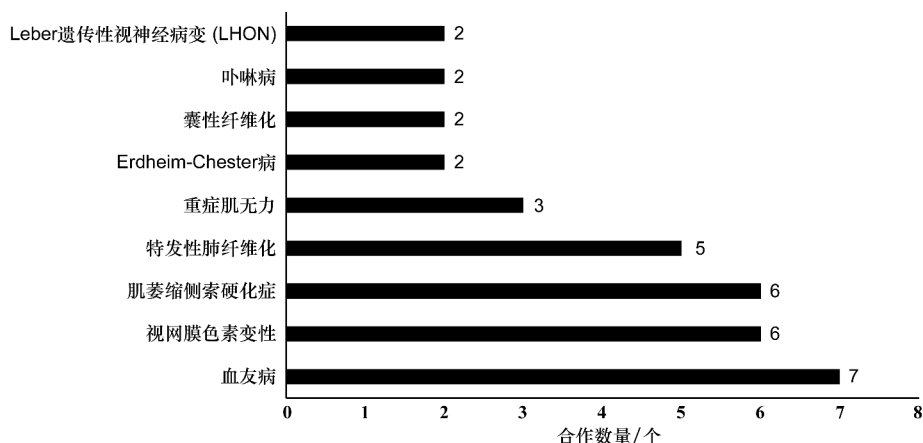


图2 不同适应证罕见病药物合作数量

**3.3 合作交易的境外药物通过各种途径惠及中国罕见病患者** 这些交易的境外药物中已经有 8 个在国内正式批准上市,其中有 4 个药物已经批准了罕见病目录收录的适应证,合作时间为 2019—2021 年,其他 4 个药物先以非罕见病适应证批准上市。

另有 4 款药物虽然尚未获得国家药品监督管理局正式批准,但已经被允许在海南博鳌乐城作为临

床急需用药在国际旅游先行区进口供罕见病患者使用(见表 2)。2019 年海南省发布政策,在海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区特定医疗机构因临床急需,可以进口已在美国、欧盟、日本等国家或地区批准上市,未获我国批准注册、国内已注册品种无法替代的药品<sup>[12]</sup>。根据公开资料报道,截至 2021 年底,海南博鳌乐城进口特许药品 58 种,为包括罕见病在内的国内患者提供更多治疗选择。

表 2 合作项目中尚未批准上市但通过海南博鳌乐城进口的罕见病药物

药品名称	适应证	转让方	受让方	合作时间/年/月/日
Afamelanotide 植入剂	红细胞生成性原卟啉症	Clinuvel Pharmaceuticals 公司	维健医药公司	2020/4/24
替洛利生片	Prader-Willi 综合征	Bioprojet 公司	琅钰医药公司	2020/10/29
苯丁酸甘油酯口服液	HHH 综合征	Immedica Pharma 公司	维健医药公司	2020/12/30
马昔巴特口服液	进行性家族性肝内胆汁淤积症	Mirum Pharmaceuticals 公司	北海康成公司	2021/4/29

**3.4 通过合作交易专注于罕见病领域的企业在中国崭露头角** 这 56 笔合作中,涉及受让方共有 34 家中国公司,大部分企业只涉及 1 个产品的合作(24 家),涉及 2 个及以上产品合作的公司见图 3。

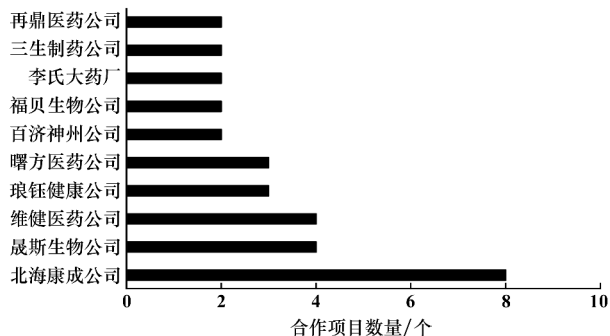


图3 各公司合作的罕见病药物数量

这些企业中大多数为生物技术公司 (biotech) 和生物制药企业,只有三生制药公司和李氏大药厂是中型制药企业。超过 3 笔合作的这 4 家企业北海康成公司、维健医药公司、琅钰健康公司和曙方医药公司均以罕见病作为企业的核心战略发展领域,并且上市和管线中的罕见病产品均来自对外合作。

北海康成公司成立于 2012 年,是一家立足中国、专注于罕见疾病的全球领先生物制药公司,其上市产品和管线中产品均为合作产品,既有和药明生物公司建立早期合作引进的临床前罕见病产品,也有分别和 GC Pharma 公司境外已上市罕见病产品,目前该产品均已获批上市,用于黏多糖贮积症 II 型 (MPS II) 或亨特综合征。

维健医药公司成立于 2006 年,是一家立足中国、覆盖亚太区域的创新型生物制药公司,致力于为

患有罕见病和其他未满足医疗需求的患者提供创新疗法,它也是一家以产品合作为主导的企业,发展初期以专科药品为主,近年来引入多款罕见病药物,罕见病成为公司另一核心发展战略。

琅钰健康集团成立于2019年,是另一家致力于罕见病研发商业化和为患者家庭提供全方位支持的企业,其临床阶段研发管线和上市产品也均来自外部合作。

曙方医药公司设立于2020年,同样是一家专注于我国罕见病新药研发和商业化的创新型企业,近年和国内外企业合作引入了3款产品,尚未申报临床。

#### 4 讨论

近年来,开放式创新特别是外部合作成为很多企业进入罕见病领域和引入罕见病药物管线的首要选择。2018年5月国家发布了第一批罕见病目录后,一系列涉及罕见病药物的审评相关制度改革措施实施以来,境外罕见病新药在国内的上市时间缩短了,罕见病药物的合作出现了井喷式增长,越来越多国内制药企业借助引进国外罕见病药物进入罕见病领域,涌现出一批专注罕见病药物开发和商业化的生物科技企业。合作成为现阶段兼顾制药企业研发需求和国内患者治疗需求的利器。

一些患者人群相对较大的罕见病已经得到了多方重视,也是合作药物的集中治疗领域,合作的药物将为这些罕见病患者提供治疗选择。海外研发的一些罕见病药物已经通过药品注册申报路径获得正式上市,还有一些药物通过海南博鳌乐城的政策提前使部分罕见病患者受益。根据国家药品监督管理局药品审评中心统计,近几年罕见病药物注册申报数量明显增加,反映了常见疾病的患者需求逐渐得到满足的基础上,罕见病领域的用药需求凸显,引起了各界重视。但许多罕见病依然缺医少药,需要得到更多关注。

需要关注的是,相较于其他治疗领域,罕见病药物自主研发走出国门的交易屈指可数,罕见病药物尚无我国原创新药获批上市,国内制药企业特别是大型制药企业对罕见病领域以及罕见病药物创新研发的关注度仍较低。令人欣喜的是,近年来国家对于罕见病领域的重视与日俱增,也不断颁布相关法规<sup>[13-14]</sup>,建立更加完善的罕见病药品医疗保障机制。2021年12月底,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》,帮助企业提高临床试验效率,为我国制药企业开展罕见病药物研发提供依据和方向<sup>[15]</sup>。国家发

展改革委员会发布的《“十四五”生物经济发展规划》提出要鼓励推进罕见病的原创药物研发。这一系列的相关文件发布展现了国家药品监督管理局推动我国罕见病药物研发的决心。尽管如此,基于目前整个中国罕见病制药产业的现状,呼吁尽快对罕见病进行立法,明确我国罕见病的界定范围,这样国内企业在研发立项时可以预测未来的人群和潜在收益;建议未来可以出台更多研发相关的优惠和刺激政策,减轻企业在研发端的成本投入压力,从而进一步促进更多中国企业加入罕见病领域的创新药研发中,推动本土创新罕见病药物的发展。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,国家药品监督管理局,国家中医药管理局. 关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL]. (2018-05-11)[2022-04-27]. [http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content\\_5435167.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm).
- [2] BIO, Biomedtracker, Amplion. Clinical Development Success Rates 2006-2015[EB/OL]. (2016-06-01)[2022-05-13]. <https://www.bio.org/sites/default/files/legacy/bioorg/docs/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>.
- [3] BIO, Informa Pharma Intelligence, QLS Advisors. Clinical Development Success Rates And Contributing Factors 2011-2020[EB/OL]. (2021-02-01)[2022-05-13]. [https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/ClinicalDevelopmentSuccessRates2011\\_2020.pdf?\\_ga=2.169819233.1776259073.1652452243-278363119.1652452243](https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/ClinicalDevelopmentSuccessRates2011_2020.pdf?_ga=2.169819233.1776259073.1652452243-278363119.1652452243).
- [4] WONG HC, SIAH WK, LO WA. Estimation of clinical trial success rates and related parameters[J]. *Biostatistics*, 2019, 20(2): 273-286.
- [5] 李闻涓,任晋生,罗兴洪. 中国医药企业的创新转型[J]. *中国食品药品监管*, 2022(2): 92-99.
- [6] AUSTIN M. Business Development for the Biotechnology and Pharmaceutical Industry[M]//Hampshire, England: Gower Publishing Limited, 2008.
- [7] 胡骏,沈渭忠. 医药企业专利许可的流程管理与实践[J]. *中国医药技术经济与管理*, 2008, 2(5): 50-56.
- [8] 周超丹,刘景江,许庆瑞. 合作创新形式的研究[J]. *自然辩证法通讯*, 2003(5): 61-64, 111.
- [9] 张婉,陈姝. 血友病的治疗现状与研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(11): 1680-1683.
- [10] 国家卫生健康委办公厅. 国家卫生健康委办公厅关于印发罕见病诊疗指南(2019年版)的通知 国卫办医函[2019]198号[EB/OL]. (2019-02-27)[2022-05-17]. <https://app.www.gov.cn/govdata/gov/201902/28/436051/article.html>.
- [11] 曹凯,金杉杉,金子兵,等. 视网膜色素变性治疗循证指南(2021年)[J]. *眼科*, 2021, 30(4): 249-258.
- [12] 海南省人民政府. 《海南博鳌乐城国际医疗旅游先行区临床急需进口药品管理暂行规定》[EB/OL]. (2019-04-02)[2022-05-23]. <https://www.hainan.gov.cn/hainan/szfwj/202107/167fd6b3d266460195a764abdd7cf59a.shtml>.
- [13] 朱琳,胡嘉浩,康琦,等. 患者报告结局在罕见病临床研究中的应用探讨[J]. *世界临床药物*, 2022, 43(2): 124-129.
- [14] 韩朦,高子雯,兰娅菲,等. 罕见病及其药物相关政策的文本挖掘与量化分析[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(22): 2193-2201.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 2021年度药品审评报告[EB/OL]. (2022-06-01)[2022-06-14]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/492b7bd775bbf4c4dc3a762f343cde8>.

编辑:杨青/接受日期:2023-05-19

