

日德药价形成机制浅析

信璞投資 樊欢乐

要点总结:

- 在世界各国控制医疗费用的努力中，药剂费往往是其中的重要抓手，我们考察了日本和德国的药价形成机制和报销模式，发现在这两个社会医疗保险为主要支付方的国家，政府在药品报销价格的确定中占主导地位，同时药房等终端部门的话语权也比较强，这使得一旦支付方主导药品降价，其中很大一部分压力还是会被传导到药企。
- 在日本，首创药按成本定价，其他原研药以首创药为基准定价，而仿制药则以原研药价格的一定百分比定价，因此控制住了首创药价格也就控制住了所有药品的价格。在这一框架下，日本引入对有用性、市场性和创新性的加算制度，鼓励药企加大研发投入；同时实施定期药价调整、再算定等规定控制已上市药品的价格，这在一定程度上可以保证医保资金的可持续性，却也大幅度限制了日本市场出现重磅药的可能性。
- 德国对专利药品采用附加效益评估加谈判的模式确定医保支付价格，给予效益更优的药品潜在的溢价空间；不具备附加效益的专利药品以及非专利药品则通过参考定价制度进行报销，通过患者自付金额的变化引导大众选择价格更低的药物。
- 日德两国也都把仿制药作为提升可持续性的重要抓手，而日本由于仿制药降价相对温和、专利延长制度特殊以及再审查制度带来的市场独占期偏长等原因，仿制药替代率还有较大进步空间；相比之下，德国在报销制度之外还鼓励医生开具通用名处方，以及在药房层面实施仿制药强制替代，展现出更为充分的仿制药替代水平。

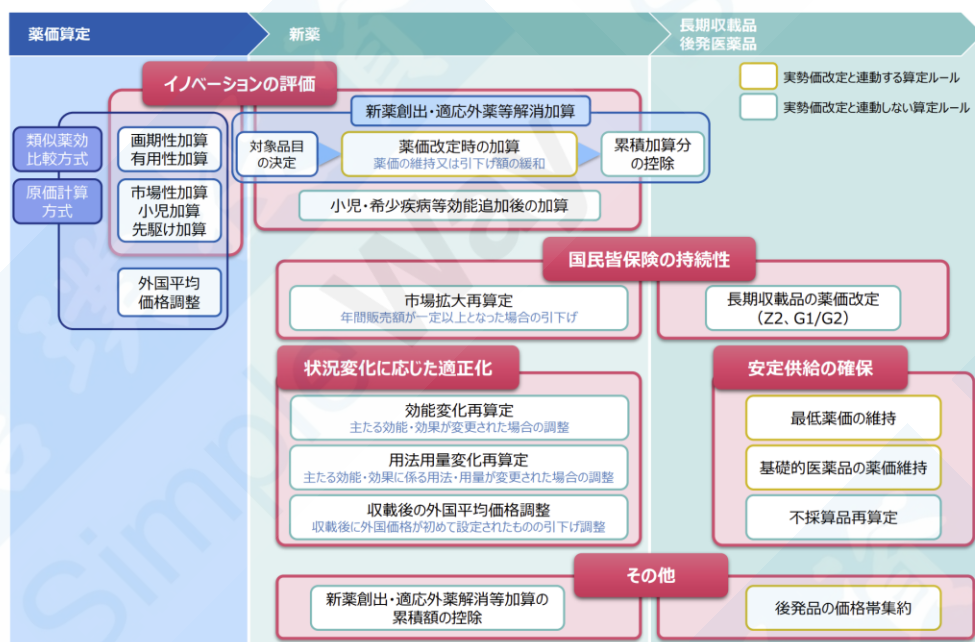
内容目录

1. 日本药品价格形成机制	3
1.1. 新药	3
1.1.1. 首创药	3
1.1.2. 非首创新药	5
1.1.3. 新药定价中的博弈	7
1.2. 新上市仿制药及其他	8
1.3. 既收载品	9
1.3.1. 进价基准下的药价动态调整	9
1.3.2. 再算定	11
1.3.3. 长期收载品的价格调整	12
1.3.4. 药物创新等加算	14
2. 日本仿制药替代情况分析	16
2.1. 日本仿制药替代政策	16
2.2. 仿制药替代水平的国际比较	18
2.3. 仿制药定价模式	20
2.4. 专利延长	21
2.5. 再审查	23
2.6. 授权仿制药	25
2.7. 日本仿制药问题小结	28
3. 德国药品定价与报销总结	29
3.1. 历史背景	29
3.2. 专利药品定价	29
3.2.1. 机构设置	29
3.2.2. 药价确定流程	30
3.2.3. 附加效益评估	31
3.2.4. 德国专利药物定价案例	33
3.3. 参考定价制度与费用共担机制	34
3.4. 药价中的利益拆分	36
3.5. 小结	37
4. 总结	39

1. 日本药品价格形成机制

为了减缓医保药剂费支出的增长，降低所谓的“药占比”，日本政府制订了一套完整的药品定价制度，对新收载品（新規収載品，即新进医保目录的药品）和既收载品（既収載品，即过去已经进入医保目录的药品）的价格分别进行控制，其中新收载品又分为新药和仿制药。本部分的制度和规定具体细则可以在厚生省查询¹。

图 1：日本药品价格形成机制概览



数据来源：厚生劳动省²

1.1. 新药

新药，主要指在有效成分、用法用量、效能效果上与已有药品不同的药品（详细定义见医药品医疗器械等法第十四条之四第一项³），而根据在效能效果、药理、化学结构上是否有类似药可以进一步细分。

1.1.1. 首创药

首先关注不存在类似药的新药，即首创药。在日本，首创药按成本定价（原価計算方式）。首先根据该首创药的原材料费、劳务费、制造费、销售研发等费用得到药品总成本，再在成本上附加一定的营业利润、流通费用以及消费税，得到药品的基准价格。从这一定价逻辑中，可以看出明晰的蛋糕切分格局，营业利润代表药企的利益，流通费用分给流通企业以及市场终端，消费税则归国

¹ 《薬価算定の基準について》，https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc6446&dataType=1

² 日本药品定价相关图示说明可以在历年的药价制度改革中找到，例如《令和4年度薬価制度改革について》，<https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000942948.pdf>

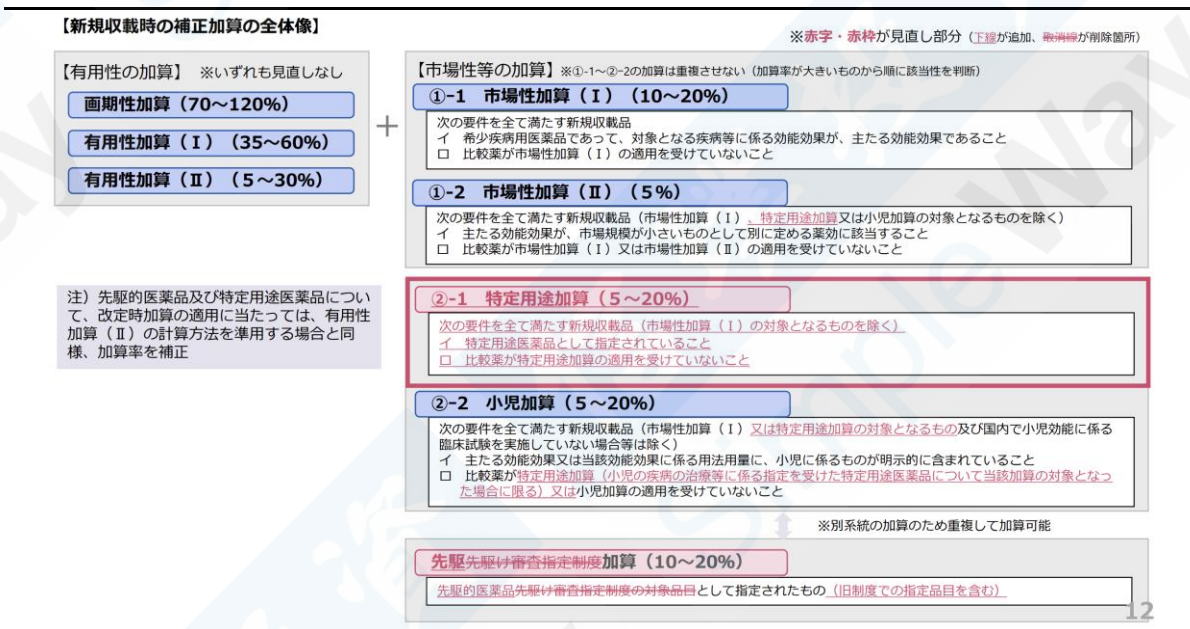
³ 《医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律》，<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=335AC0000000145>

家所有。

实际操作过程中，制品总成本由药企申报，而营业利润率和流通费用率一般分别根据日本政策投资银行和厚生劳动省医药品产业实态调查报告给定，2023 年 3 月最新的药价收载中营业利润率为 16.3%，流通费用率为 7.3%，但也有少数性质特殊的首创药（特别是再生医疗，例如 CAR-T 疗法）会由企业自主申报流通费用率。消费税也是由国家规定的，2019 年 10 月 1 日起日本的消费税率提升到了 10%。需要注意的是，营业利润率、流通费用率和消费税是分步计算的（见下方例子）。

但是如果仅以这一步定价，就意味着日本政府眼中所有首创药都只能拿到不足 20% 的营业利润率，考虑到研发新药阶段失败率较高，这无疑会浇灭药企的研发热情，迫使他们转向 Fast Follow 策略。或许是考虑到对这一点，日本以药品基准价格为基础，根据其是否具有创新性以及是否满足迫切的市场需求等给予一定加成，这就是所谓的加算制度。在 2022 年新修订的药价计算基准中，加算制度分为三大类，包括有用性加算、市场性加算以及先驱加算，三大类加算比例可以叠加计算。其中，有用性加算考察新药的作用机制、安全性及有效性、对现有疗法的改善情况，根据达成情况赋予 5-120% 的加算比例；市场性加算则是根据药物是否是厚劳省认定的孤儿药、是否满足特定用途以及是否适用于儿童等赋予 5-20% 的加算比例；对于在全球具有首创性、同时在早期研究阶段即显现出显著疗效的药物，如果获得厚劳省先驱药物认定适用加速审批，则赋予 10-20% 的加算比例。这一制度意味着产品力更强，疗效更好，更具创新性的药物能以更高的价格报销，也为企业带来更多利润。

图 2：日本现行药品定价加算制度示意图



数据来源：厚生劳动省

不过，即使某款首创药得到了加算制度认定，也不意味着它就能享受到价格加成。2018 年推行的药价制度改革新增了一项规定，对药企自主申报药品总成本的透明度（開示度，计算方法为药品总成本中披露明细的部分占总成本之比）提出了要求。如果透明度达到 80% 以上，则适用 1.0 的

加算系数；透明度在 50-80%以及 50%以下则分别适用 0.6 和 0.2（2022 年修改为 0）的加算系数。加算系数与上一段的加算比例相乘，再乘基准药价才是最后的加算额度。既然政府只给定了营业利润率，那么药企其实可以通过虚报成本来获得更多的利润，而这一规定明显是政府希望药企能把药品总成本这一黑箱透明化。

此外，在基准药价确定并实施加算后，如果该药品在其他国家已有上市，则还会进行一次外国平均价格调整，避免出现日本和国外价格差距过大的情况。具体来看，外国平均价格是在去除了异常值后该药品在美、英、德、法四国价格的平均值，当算定值也就是实施了加算后的基准药价大于等于外国平均价格的 1.25 倍时，进行如下调整：

$$\left(\frac{1}{3} \times \frac{\text{算定值}}{\text{外国平均価格}} + \frac{5}{6} \right) \times \text{外国平均価格}$$

当算定值小于等于外国平均价格的 0.75 倍时，进行如下调整：

$$\left(\frac{1}{3} \times \frac{\text{算定值}}{\text{外国平均価格}} + \frac{1}{2} \right) \times \text{外国平均価格}$$

接下来我们将以一个具体案例来展示首创药的定价过程。日本新药株式会在 2020 年获批的 Viltolarsen（商品名ビルテプソ）是一种治疗杜氏肌营养不良症（DMD）的反义寡核苷酸药物。在新药上市的时候 Viltolarsen 获得了市场性加算 10%和先驱加算 10%，但是由于药价成本的透明度在 50%到 80%之间，因此对应 0.6 的加算系数，不适用外国价格调整，其价格计算过程如下：

表 1：Viltolarsen 价格计算案例

药品总成本	58,299		
营业利润率	14.8%	营业利润	=58,299/(1-14.8%) 68,426
流通费用率	7.5%	流通费用	=68,426×7.5%/(1-7.5%) 5,548
消费税率	10.0%	消费税	=(68,426+5,548)×10% 7,397
		基准药价	=68,426+5,548+7,397 81,371
市场性加算	10%		
先驱加算	10%		
加算系数	0.6	医保报销价格	=81,371×(1+20%×0.6) 91,136

数据来源：厚生劳动省⁴

1.1.2. 非首创新药

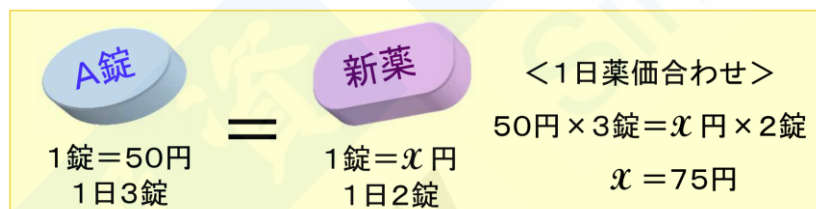
各类 me-too, me-better 等药物都属于非首创新药，此类药物价格同样与药物的创新程度及实用性有关，在疗效或安全性方面有优势的 me-better 类药物可以享受到相对首创药的溢价，me-too 类药物的价格则只能向首创看齐，至于创新性不足的 me-worse 类药物自然也对应更低的价格。

在具体介绍针对非首创药的定价方式之前，首先要引入两个概念：

⁴ 本文所有新药进入保险目录的定价过程及药价调整情况可以在中央社会保険医療協議会的历次会议中找到，https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-chuo_128154.html

类似药效比较方式(I)：在这种模式下，新药在最大用量下一天的花费（下文称“一日药价”）与类似药相同，如下图所示，1錠类似药A药50日元，一天服用3錠，则一日药价是150日元；新药一天服用2錠，则每錠的价格是75日元。当然，如果新药和类似药之间的剂型不同，则还会有额外的换算措施。

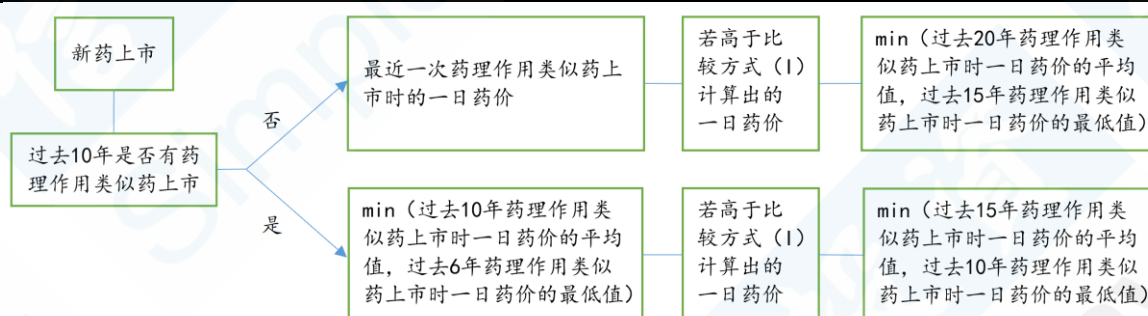
图3：类似药效比较方式(I)示意图



数据来源：厚生劳动省

类似药效比较方式(II)：这种模式相对比较复杂，新药的一日药价与过去药理类似药上市时的一日药价相关，具体计算方式见下图：

图4：类似药效比较方式(II)示意图



数据来源：厚生劳动省

大部分非首创药都适用比较方式(I)，如果有条件的话，还适用加算制度和外国平均价格调整，具体规则与首创药相同。此外，在计算一日药价时中都选用预计销售量最大的规格（汎用规格）作为基准，其他规格的报销价格将根据基准进行一些非线性变换。一个比较常见的例外是当厚劳省判定上市新药创新性不足，且已上市的药理作用类似药超过3家时，适用比较方式(II)，其他流程没有区别。

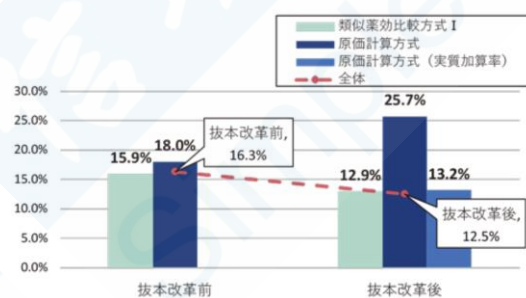
1.1.3. 新药定价中的博弈

然而，政府总是希望再降一点药费，而药企总是希望再多一些利润，因此双方往往要展开激烈的博弈，其中成本申报和加算比例是关键。

从计算过程可以看出，加算比例在药价决定中发挥着重要作用，然而究竟适用哪一档加算由政府部门评估而并无定量评判标准，这就给政府部门不小的操作空间。除了暗中提高有用性和市场性判定的门槛，降低新药评价档次之外，2018 年改革后新增的加算系数更让厚劳省有了“药企披露成本不透明”这样名正言顺压缩加算比例的途径。

根据日本医药产业政策研究所的相关研究⁵，在 2018 年药价算定基准改革到现行制度前后，按比较方式(1)定价的平均加算比例从 15.9%下降到 12.9%；而针对首创药也即按成本定价的平均加算比例虽然从 18.0%上升到了 25.7%，但是在新引入的加算系数影响下，实质上平均加算比例只有 13.2%；从各年度平均加算比例变化上也能看出不断下降的趋势。在 2022 年加算比例下限修改为 0 后，这一现象恐怕会更加明显。

图 5：改革前后平均加算比例变化



数据来源：医薬産業政策研究所

图 6：历年平均加算比例变化



数据来源：医薬産業政策研究所

或许政府提出加算比例与药企申报成本透明度挂钩的出发点是很好，但实际运行过程中不少首创药企业宁愿不享受加算也不愿披露药品总成本明细，似乎他们根本看不上平均二十个点的加算，药品总成本的水分可见一斑。这一现象在一些海外药企身上特别常见。下表列出了过去一年上市首创药的定价情况，14 个首创药没有一个在成本透明性上达到要求，其中ゼンフォザイム (Xenpozyme) 甚至是全球首个治疗罕见病酸性鞘磷脂酶缺乏症的药物，针对首创药的加算制度名存实亡。

⁵ 吉田晃子，《新薬の薬価収載状況——2018 年度薬価制度抜本改革の収載時薬価への影響》，<https://www.jpma.or.jp/opir/news/064/08.html>

表 2：近一年日本获批原研药定价情况

商品名	适应症	申报企业	收载日期	补正加算	加算系数
アーウィナーゼ	白血病	大原药品工业	2023/3/8	有用性加算（Ⅱ）A=5% 小儿加算 A=5%	0
カブリビ	血小板减少性 紫癜	赛诺菲	2022/11/9	有用性加算（Ⅱ）A=10% 市场性加算（Ⅰ）A=10%	0
スベビゴ	脓疱型银屑病	勃林格殷格翰	2022/11/9	有用性加算（Ⅱ）A=5%	0
ボックスゴ	侏儒症	BioMarin	2022/8/10	有用性加算（Ⅱ）A=5% 市场性加算（Ⅰ）A=10%	0
エジャイモ	冷凝集素病	赛诺菲	2022/8/10	有用性加算（Ⅱ）A=5% 市场性加算（Ⅰ）A=10%	0
ケレンディア	糖尿病肾病	拜耳	2022/5/18	无	
カログラ	溃疡性结肠炎	卫材	2022/5/18	无	
タブネオス	血管炎	キッセイ	2022/5/18	有用性加算（Ⅱ）A=5% 市场性加算（Ⅰ）A=10%	0
オンデキサ	逆转 FXa 抑制 剂造成的出血	阿斯利康	2022/5/18	有用性加算（Ⅱ）A=5% 市场性加算（Ⅰ）A=10%	0
メプセヴィ	黏多糖贮积症 VII 型	Ultragenyx	2022/5/18	有用性加算（Ⅱ）A=10% 市场性加算（Ⅰ）A=10%	0
ゼンフォザイム	酸性鞘磷脂酶 缺乏症	赛诺菲	2022/5/18	有用性加算（Ⅱ）A=10% 市场性加算（Ⅰ）A=10% 先驱加算 A=10%	0
リフヌア	慢性咳嗽	默沙东	2022/4/13	无	
ピヴラッツ	脑血管痉挛	Idorsia	2022/4/13	有用性加算（Ⅱ）A=5%	0
ウィフガート	重症肌无力	Argenx	2022/4/13	有用性加算（Ⅱ）A=5% 市场性加算（Ⅰ）A=10%	0

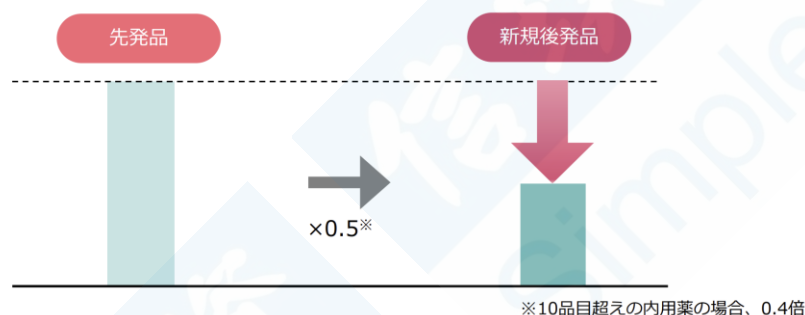
数据来源：厚生劳动省

1.2. 新上市仿制药及其他

仿制药的定价以原研药为基准，医疗保险新收载的仿制药价格为对应原研药按比较方式（Ⅰ）计算价格的 50%，如果一款内用药进入市场的仿制药企超过 10 家，则这一比例下降到 40%。仿制药也有可能获得有用性加算，但是加算的比例限制在 30% 以下。

生物类似药的情况略有不同，这些大分子生物药一般仿制难度较高，药企投入的时间和成本也比普通仿制药更多，为了鼓励研发，对于同等品质并通过安全性有效性检验的生物类似药其首次收载价格为对应生物药按比较方式（Ⅰ）计算价格的 70%，超 10 家内用生物类似药则为 60%。此外，如果厂家临床试验充实度较高达到要求则最多可以在此基础上提价 10%。

图 7：新上市仿制药定价示意图



数据来源：厚生劳动省

此外，针对包含注射筒/注射笔等套件产品的新药、新上市的复方制剂以及已上市药品的外消旋体等特殊情况有一些例外的报销价格计算方式，这里由于篇幅原因不再展开。但是综合来看，新收载品中非新药的定价基本与新药挂钩，控制住了新药价格，也就控制住了所有新上市药品的价格。

1.3. 既收载品

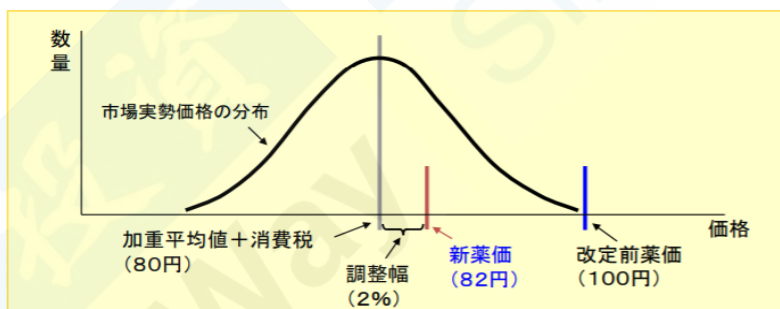
在产品上市之后，如果一直维持刚上市时的价格，还是会给医保带来巨大的负担。不过，厚劳省还有好几种手段来解决这一问题，在这里主要介绍几个影响比较大的规定。

1.3.1. 进价基准下的药价动态调整

虽然我们常说，在日本药品是由政府定价的，但实际上政府确定的只是药房和医疗机构销售的终端价格，或者说医疗保险的报销价格。然而由于药房和医疗机构也需要在药品销售上攫取一部分利润，一般报销价格要高于它们从医药批发商那里拿到药品的价格，即药品进价，而这一进价是在竞争中自由决定的。

1991 年，为了解决医院合谋抬高药品零售价格的问题，日本引入了进价基准下的药价动态调整制度，对于某一款既收载品，首先计算全国样本药房和医疗机构按销量加权后的平均进价，然后在平均进价上附加消费税（包含地方消费税），最后再附加一个调整值。该调整值等于此前的药价乘上调整比例，至于调整比例则从刚改革时的 15%，到 2000 年逐步下降到 2%，新冠疫情期间虽然小幅放宽至 2.8%，但接下来又将回调至 2%。

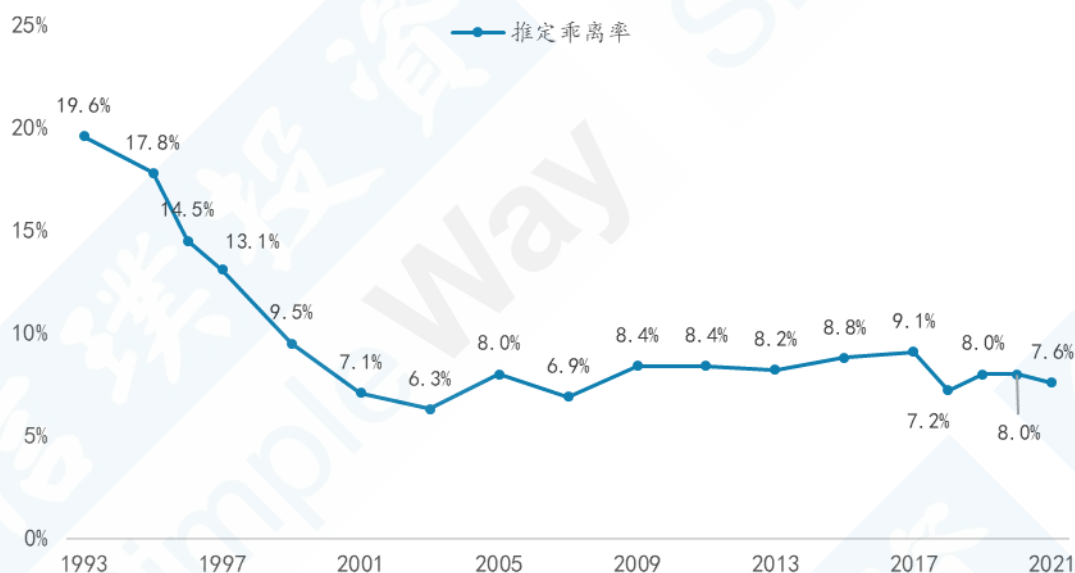
图 8：进价基准下的药价动态调整示意图



数据来源：厚生劳动省

这一制度说明，在日本政策制定者看来，药品零售业务的合理毛利率就是约 2%。然而正如前文所述，药品进价是在竞争中自由决定的，每次药价调整降低报销价格后，药房和医疗机构总会把自己利润的减少转嫁给上游的批发商和药企。为了衡量药品的进销价差，我们把药品进价低于报销价格比例的绝对值称为乖离率（乖離率，需要注意的是，这一指标是以含税价格计算的⁶，因此不应该认为日本医药零售已经实现了“零加成”），历年来日本药品市场乖离率如下图所示：

图 9：1993-2021 年日本药品市场乖离率



数据来源：厚生劳动省

乖离率的高低与药房或医疗机构的话语权有很大关系，一些可用药品多、竞争较激烈的药品（尤其是“生活习惯病”用药）往往表现出较高的乖离率。以 2021 年药价调查结果为例，乖离率前三的药物分别是降血脂药（12.5%）、抗过敏药（12.2%）和降血压药（11.9%）。作为对比，竞争格局较好的药品有血液制品（2.5%）、其他生物制剂（3.3%）等，但即使是这些药品进销价差依然大于 2%，进一步展示了药房和医疗机构向上游传导压力的能力。

新药定价制度意在压缩药品生产企业和流通企业获得的利润，但是这并不能直接解决乖离率大的问题。为了进一步降低药价，必须向药房和医疗机构的利益动刀。一方面，进价基准下的药价动态调整制度就是为了挤掉终端价格中的水分，2022 年需要接受价格调整的是乖离率超过平均水平 0.625 倍（约 5%）的药品；另一方面，全市场的药价调整频率是 2 年 1 次，但是从 2016 年开始，在中间年份也会对一些乖离率特别大的药品使用进价基准下的药价调整。

从政策的出发点来说，这样做可以减轻国民和医疗保险的负担，特别是像高血脂和高血压这样的慢病用药进销差价大，也就会遭受更高频率的降价。但是需要注意的是，2001 年调整比例降至 2% 后乖离率一直在 6-9% 之间波动，这说明后续的药价调整很难再影响药房和医疗机构的利润。报销价格降低，药房和医疗机构就会向上游压价，这部分降低的医疗费用基本由药企买单。对此，日本

⁶ 薬事日報，<https://www.yakuji.co.jp/entry35302.html>

药企的主要诉求是提升适用药价调整的乖离率阈值(例如当某款药品乖离率到达平均值 2 倍才进行动态调整), 然而以控制医疗费用为主要目标的政府目前似乎没有转向的意思。

1.3.2. 再算定

所谓再算定, 指的是药品上市后根据其销售情况或适应症等变化情况进行的价格调整。

在去年我国医保局设置的简易续约规则中, 有降价幅度与医保支出情况挂钩的规定, 类似规则在日本被称为市场扩大再算定(市場拡大再算定), 主要针对那些上市后实际销售额远超申报上市时预测销售额的首创药、因适应症等变化导致市场规模大幅扩大的非首创药, 以及销售额特别大的药品, 简化版规则如下表所示:

表 3: 市场扩大再算定

再算定条件	实际年销售额	实际销售额与预测销售额之比	药价降低比例	
			成本定价方式	类似药效比较方式
年间销售额超过预测销售额一定倍数的, 在每 2 年一次的药价调整中进行降价	超过 100 亿日元	10 倍以上	10-25%	-
	超过 150 亿日元	2 倍以上	10-25%	10-15%
对于有额外效能追加等情况的产品, 当销售额超过 350 亿日元时适用再算定, 在每年 4 次的新药收载时进行降价	超过 350 亿日元	2 倍以上	10-25%	10-15%
年间销售额特别大的单品适用特别再算定, 在药品价格调整或新药收载时进行降价	1000-1500 亿日元	1.5 倍以上	10-25%	
	超过 1500 亿日元	1.3 倍以上	10-50%	

数据来源: 厚生劳动省

药价降低比例是实际销售额倍数的非线性函数, 具体内容可以参考厚劳省的文件。另外如果药品在上市定价时获得了有用性加算, 则可以相应减少降价比例。如果有一款药品适用市场扩大再算定, 则其类似药也要进行再算定, 并将价格调整为现行报销价格和再算定价格的较小值。

特别再算定还有一些其他的规定, 例如其在计算实际销售额与预测销售额之比时要考虑所有组成成分相同的药物。另外, 在 2022 年最新修订的药品定价制度中, 规定进行过特别再算定的药品四年内不再适用市场扩大再算定。

以吉利德的丙肝治疗药雷迪帕韦/索非布韦复方制剂(商品名ハート二一)为例, 2015 年 6 月在日本获批后当年砍下 10 亿美元(约合 1200 亿日元)的销售额, 2016 年则是 18 亿美元(约合

1950 亿日元)，而吉利德在申报上市时给出的销量预测是两年 1190 亿日元，因此触发特别再算定。刚上市时产品的报销价格是 80171.3 日元，次年医保目录的报销价格就降价约 32% 至 54796.9 日元。

通俗地讲，市场扩大再算定就意味着药卖得越好，价格也就降得越多。这一规定限制了大单品对医保支出的影响，同时再算定频率最快每年 4 次，也就扼制了增速和规模超预期单品带来的冲击。但是这种制度对药企的冲击是巨大的，毕竟在日本新上市仿制药的定价最低也不过是原研药的 50%，而年销售额超过 1500 亿的大单品最高降价幅度也是 50%；仿制药至少还要产品专利或独占权到期后才能上市，而市场扩大再算定最快一个季度一次；此外，这种降价是一种半自动的过程，药企几乎没有谈判和斡旋的余地。在ハーボニ一の例子中，产品上市一年不到就惨遭大幅降价，事实上当年同属于吉利德的索非布韦单抗（商品名ソバルディ）也因组成成分相同遭到牵连，降价 30%，这使得吉利德这两款重磅产品上市次年只在日本录得 31% 的收入增长率。药品降价又快又多，更别谈本来定价就低（ソバルディ的基准药价只有 2 万多日元，即使厚生省认为其有划时代意义，给了 100% 的加算比例以及大幅的外国价格调整，最后的报销价格仍然只有 6 万多日元，远低于外国平均价格 9 万多日元），因此很难在日本市场看到单药 10 亿美元以上的重磅炸弹，原本扎根日本的药企也不得不出海寻找更多机会。

除了市场扩大再算定，现行的制度还有效能变化再算定（効能变化再算定）和用法用量变化再算定（用法用量变化再算定），即当药品的适应症、用法用量等发生变化时进行的再算定，一般来说这两种会使药品价格向价格更低的药理类似药趋近。这些制度和市场扩大再算定的本质其实是一致的，即降低适应症追加等导致药品销售额增加给医保带来的冲击。一个特别的例子是当主要适应症改变，导致预计可以用药的患者人数比目前增加 10 倍或以上，且年销售额超过 150 亿日元，且一日药价在适应症扩展后类似药 10 倍以上时，适用特别效能变化再算定⁷，第一个挨刀子的是诺华的奥马珠单抗（商品名ゾレア），2020 年其追加了治疗季节性过敏性鼻炎适应症后满足上述所有条件，当年降价 37.3%。如何在上市速度和适应症申报间取舍也就成了药企需要慎重思考的事情，日本制药工业协会认为这会导致药企对追加适应症意愿低下，因此持反对意见⁸。

1.3.3. 长期收载品的价格调整

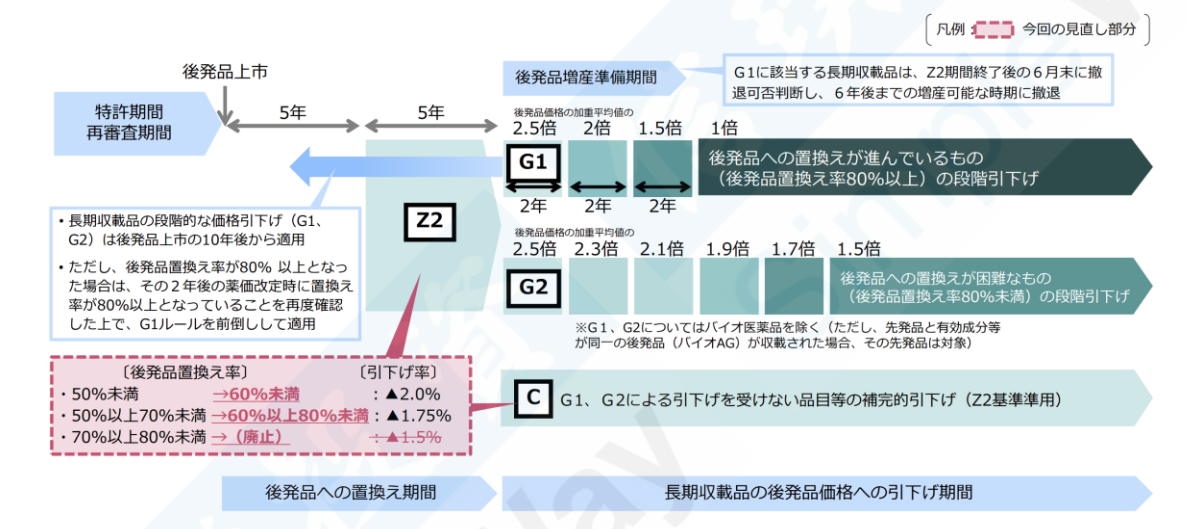
药价动态调整针对所有药品，市场扩大再算定则主要针对新药，接下来要介绍的规定则主要针对长期收载品（長期収載品）即 off-patent 的药品，包括对仿制药替代不充分的药品额外降价，以及 2 年一次的常规降价。

首先是仿制药上市后满 5 年而未满 10 年，且仿制药替代率（以处方量计算，下同）不足 80% 的长期收载品，目前被称为“Z2”。对于 Z2，如果仿制药替代率低于 60%，则降价 2%；如果仿制药替代率在 60-80% 之间，则降价 1.75%。

⁷ 具体规定更加复杂，详见《薬価算定の基準について》

⁸ 薬事日報，<https://www.yakuji.co.jp/entry77019.html>

图 10: 长期收载品价格调整示意图



数据来源：厚生劳动省

其次是仿制药上市后满 10 年且仿制药替代率超过 80% 的长期收载品，目前被称为“G1”。对于 G1，其报销价格将降至对应仿制药平均价格的 2.5 倍，此后每两年下调一次，价格分别为对应仿制药平均价格的 2 倍、1.5 倍、1 倍。在 2020 年修订的药价形成机制中，如果仿制药上市未满 10 年仿制药替代率就达到 80% 以上，则在 2 年后药价调整时再次考察替代率情况，仍然高于 80% 则适用上述 G1 规则，这就是所谓的适用 G1 规则前置（G1 ルールを前倒しして適用）。

再次是仿制药上市后满 10 年但仿制药替代率不足 80% 的长期收载品，目前被称为“G2”。对于 G2，其报销价格将同样降至对应仿制药平均价格的 2.5 倍，此后每两年下调一次，但是降价幅度较 G1 更为温和，价格分别为对应仿制药平均价格的 2.3 倍、2.1 倍、1.9 倍、1.7 倍、1.5 倍。即对于 G2，仿制药上市 20 年后原研药价格将降至仿制药平均价格的 1.5 倍。

最后是不适用 G1 和 G2 规定的长期收载品，包括部分生物制品，目前被称为“C”，C 也遵循和 Z2 相同的降价规则。

过去一段时间，仿制药上市后 10 年内原研药的降价幅度都比较温和，原研药厂可以继续凭借市场份额上的优势继续压榨产品的价值(关于日本仿制药替代不力的问题以及替代率中的玄机将在后文展开讨论)。然而在 2020 年施行 G1 规则前置后，部分长期收载品会更快降价，也就会更快让原研药企无利可图(考虑到产品的安全性和其他信息主要由原研厂商提供，这会导致其成本高于仿制药企业)，从而逼迫创新药企加快产品的推陈出新，长期收载品占比较高的药企受到的影响尤其大。然而，在日本不能随意停产药品，原研药需要提前通知厚生省和各仿制药企，在为期 6 年的仿制药增产准备期间后才能退出生产；当然，也有不少企业会选择直接剥离长期收载品，聚焦新药开发，例如在 ADC 药物崭露头角后，第一三共就分别于 2018 年和 2021 年分别将 41 和 11 种长期收载品剥离给了アルフレッサファーマ，后者从事医药品制造、销售等方面的综合业务，有一定的成本优势。

1.3.4. 药物创新等加算

如此严苛的药价制度一定程度上会抑制药企活力，不过日本政府还是没有忘记打一巴掌后给个甜枣。2005 年引入的**药物创新等加算（新薬創出・適応外薬解消等促進加算）**就是一种对积极从事**新药开发企业的奖励**。这种制度针对的是进入医保目录 15 年以内且没有仿制药上市的新药，同时还需要是孤儿药或者获得厚劳省的有用性、创新性等认定。不过，**加算多少和某款药品如何无关，而是要看药企自身的实力**，评判指标如下表：

表 4：药物创新加算评判指标

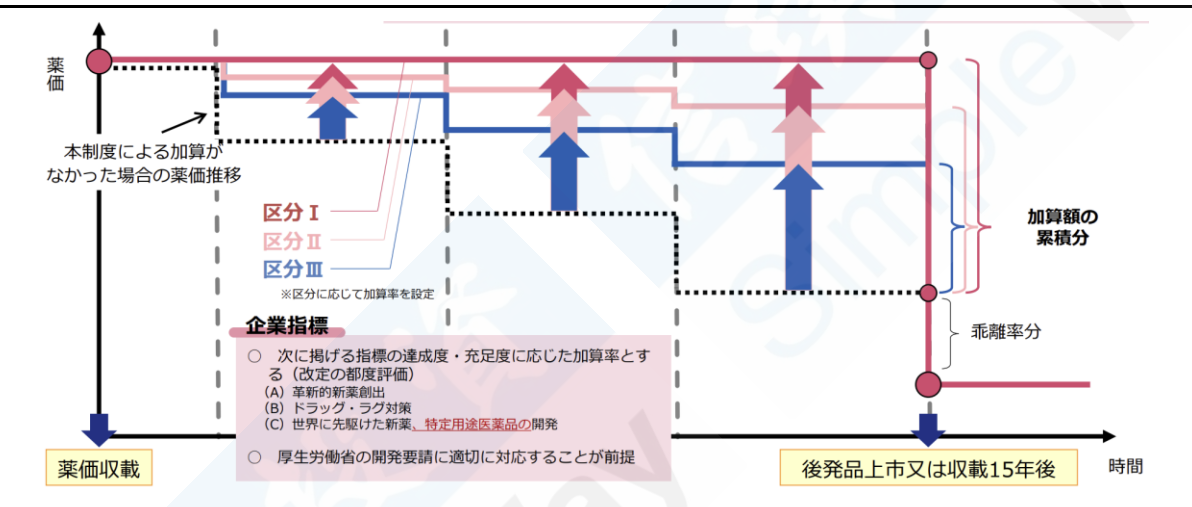
在国内实施临床 II 期及以后实验的数量 (包括含有日本的国内实验)	排名前 25% 4 分 中间 50% 2 分
过去 5 年收录的新药成分数	排名前 25% 4 分 中间 50% 2 分
过去 5 年有无革命性的新药被收录	有 2 分
过去 5 年研发的耐药微生物用药	每 1 种 2 分
过去 5 年研发的新冠用药	每 1 种 4 分
过去 5 年着手开发的公募品（不含下一项）	每 1 种 2 分
过去 5 年取得承认的公募品	每 1 种 2 分
过去 5 年开发的在世界上具有先驱性的药物	每 1 种 2 分
过去 5 年开发的特殊用途医药品（不含第 4 项）	每 1 种 2 分

数据来源：厚生劳动省

各家药企都会根据上表计算一个分数，然后进行残酷的比较。排在前 25% 的就是区分 I 药企，适用 1.0 的加算系数；2 分以下的是区分 III 药企，适用 0.8 的加算系数；其他药企为区分 II，适用 0.9 的加算系数。在每年例行的药价调整中，降低的药品价格会乘上加算系数后返还给对应的药品。以安斯泰来治疗白血病的吉瑞替尼（商品名ゾスパタ）为例，该药于 2018 年 11 月获批，由于安斯泰来是创新能力前列的区分 I 药企，因此该药适用 1.0 的加算系数，相当于不受药价调整的影响，从 2019 到 2022 年，其报销价格一直为 19750 日元左右。当然，没降的这部分药价将会在新药上市 15 年或仿制药上市后一并扣除。图 11 给出了一个很形象的示意。

厚劳省此举无疑能激励药企投入创新，研发一些需求比较迫切的药物，而且政府付出的代价并不大，毕竟要享受到这一加成的条件是非常苛刻的。第一，新药要满足孤儿药、有用性等其中之一认定，即药本身要有创新性；第二，新药的研发企业要有雄厚的实力，即药企也要有创新性；第三，即使享受药物创新加算，也不能豁免市场规模扩大再算定的影响（安斯泰来的例子中，ゾスパタ在日本的年销售额不足 30 亿日元）；此外，从 2018 年开始，厚劳省新增了一条规定，乖离率高于平均水平的新药需要额外降价，即使享受药物创新加算的药企也不例外。从下表的数据上看，药物创新加算的额度有所减少（其中扣除额度衡量的是新药上市 15 年或仿制药上市后一次性降价的影响），最新一期的加算额度甚至低于扣除额度。

图 11：药物创新加算示意图



数据来源：厚生劳动省

表 5：药物创新加算的经济影响（亿日元）

适用期间	加算額度	扣除額度
2010. 4-2012. 3	700	-
2012. 4-2014. 3	690	130
2014. 4-2016. 3	790	220
2016. 4-2018. 3	1,060	360
2018. 4-2020. 3	1,510	650
2020. 4-2021. 3	770	750
2021. 4-2022. 3	470	-
2022. 4-2023. 3	520	860

数据来源：厚生劳动省

上文介绍了日本现行的药品定价制度，另有一些细枝末节的规定例如价格带、既收载品的外国价格调整以及针对低价药品的一些措施等没有涉及，但是并不影响结论。综合来看，首创药是药品价格的锚，其他新药以及新上市仿制药的价格都与其挂钩。新药上市时，通过限制首创药的价格，也就控制住了所有其他新进医保目录药品的价格；药品上市后，会有定期的调整和不定期的再算定等多种途径压降药价，尽可能减少药品持续放量的影响，放大仿制药替代对药剂费的节省作用。控制药剂费用增长及占比是不断修订药价制度的首要目标。

2. 日本仿制药替代情况分析

原研药在日本被称作“先発医薬品”或是“新薬”，相应地，仿制药被称作“後発医薬品”或是“ジェネリック(generic)医薬品”，其定义与其他国家并无差别，指的都是有效成分、效能效果、安全性等和原研药品没有差别的药品。一般来说由于仿制药对应较低的研发费用和较快的上市流程，其价格要低于原研药，因此无论是在减轻患者负担还是在改善医疗保险收支状况上，仿制药替代都能够发挥重要作用。日本通过本世纪以来的不断努力，仿制药替代水平进步明显，但是由于一些制度上的原因仍与成熟市场有一定差距，下文将从努力和不足这两个方面分别进行分析。

2.1. 日本仿制药替代政策

1976 年日本建立物质专利制度，开始保护化合物专利之后，各家药企纷纷投入研发费用，80 年代和 90 年代日本药企在 20 个以上国家销售的新药分别达 18 种和 14 种，远高于 70 年代的 4 种⁹，享受到新药红利的日本药企也经历了一段快速发展期。到 21 世纪初，大量当年的重磅产品专利到期，然而或许是因为民众的品牌意识较强或是对仿制药质量疗效的不信任，仿制药的发展不尽人意，销售量占比不足 15%。为了减缓医疗费用的快速增长，减轻医疗保险可持续性压力，日本内阁府将“仿制药使用促进”写进了 2007 年的经济财政改革基本方针中，提出到 2012 年实现仿制药销售量占比达到 30% 以上，实现这个五年翻倍宏伟目标的责任自然落到了厚生劳动省肩上。

为了达成这一目标，厚生省做的第一件事是制订《仿制药安心使用促进行动计划》，通过提升仿制药的品质，增强民众对仿制药的信心。具体内容如表 6 所示：

作为上述改革的配套措施，厚生省在每次诊疗报酬修改中都会推进仿制药的使用，例如 2008 年规定保险药店的仿制药调剂率在 30% 以上能够享受额外报酬，以及将处方笺样式从“可以变更为仿制药的场合署名”改为“不可变更为仿制药的场合署名”；2010 年又新增了对医疗机构使用仿制药的奖励，并规定保险医疗机构的医生应当为病人选择非专利药品提供便利；从 2012 年开始，厚生省又规定对以通用名开具的处方提供额外报酬。这样一来，药店、医疗机构以及医生都被仿制药替代的激励措施所覆盖。

第一阶段的改革结束后，厚生省又于 2013 年发布了《促进仿制药使用路线图》，提出要在 2018 年前将仿制药销售量占比提升到 60% 以上。在强化第一阶段行动计划各项措施，持续提升医生和患者对仿制药接受程度，不断动态调整给予药店、医疗机构和医生激励的同时，厚生省也在将仿制药替代战略和其他医疗体制改革联合起来。例如，从 2014 年开始，厚生省在 DPC 医院的功能评价系数中新设立了仿制药指数，根据 DPC 医院使用仿制药的比例高低调整每病种每日支付给医院的报酬，DPC 制度打包付费的特点本来就有利于促进仿制药的使用，在额外措施的配合下，DPC 医院的仿制药替代率渐渐和普通医院拉开差距。

⁹ 日本国首相官邸，<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/titeki2/tyousakai/iryou/dai7/7siryou1.pdf>

表 6：仿制药安心使用促进计划内容

稳定供给	国家：接受医疗人员的投诉；对仿制药企进行指导 仿制药企：缩短产品配送时间；确保库存产品充足
品质确保	国家：新增对注射剂等药物中杂质的检验；将内服仿制药的溶出实验结果和说明书等公布在相关机构的网站上；设置仿制药咨询通道，对有关仿制药品质的意见和建议进行讨论，必要时开展实验 仿制药企：全部开展药物的长期保存实验和无包装状态下的稳定性实验等，并在医疗人员有需求的情况下提供各类品质实验结果；加强对仿制药相关文献的学习和探讨；在对仿制药进行品质再评价时能够确保溶出度实验的一致性
信息提供	国家：要求仿制药企在说明书中记载药品中的添加物、生物等效性实验和稳定性实验的结果以及相关的文献等；审查效果效能与原研药不同的仿制药；整顿仿制药信息披露体制 仿制药企：充实说明书；在官方网站披露说明书；在医疗人员有需求的情况下，能够迅速披露产品外形、生物等效性实验和溶出度实验的数据、稳定性实验的数据、副作用数据以及患者用药指导等内容
环境改善	在各地设置仿制药使用相关的协议会；面向医疗人员及普通民众引发海报和宣传册
医疗保险相关	修改含仿制药处方的诊疗报酬；在处方笺上追加“可以变更为仿制药”的栏目（此前已完成）

数据来源：厚生劳动省¹⁰

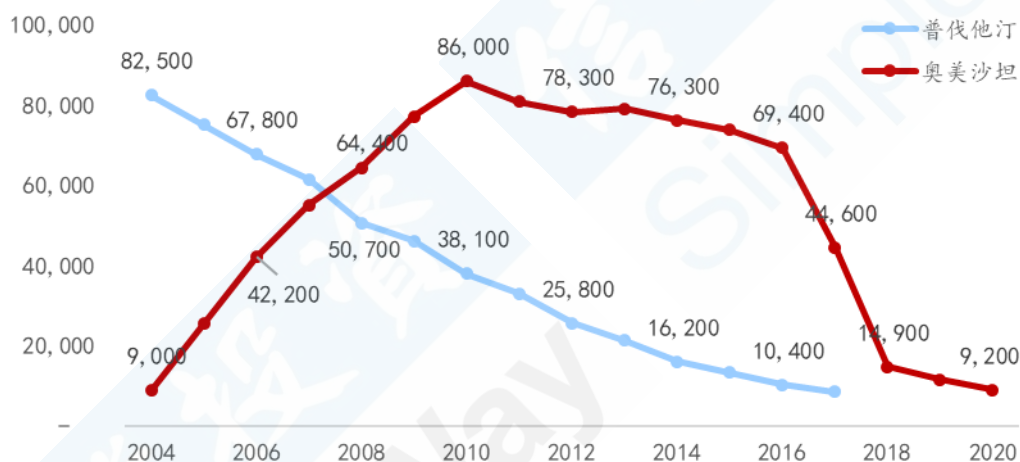
在最新一轮（2022 年）的诊疗报酬修改后，仿制药替代率在 80%、85%、90%以上的药店可以分别获得 21、28、30 点（1 点=10 日元）的基本费用加算，如果仿制药替代率在 50%以下则要扣减 5 点；对医院来说仿制药替代率在 75%、85%、90%以上的住院部门可以分别获得 37、42、47 点的住院基本费用加算，门诊部门可以分别获得 2、4、5 点的处方费用加算；对医生来说，开具的处方中如果有一种药品存在仿制药且开具通用名处方则可以获得 5 点额外的处方笺费，如果有超过一种且全部开具通用名处方则可以提升至 7 点；此外，本轮诊疗报酬修改还新增了对门诊化学疗法使用生物类似药的奖励。大量措施激励下，日本的仿制药替代率一路提升，2021 财年的药价调查结果为 79%。

从药企的药品销售数据也能一定程度上看到仿制药替代政策的效果。以第一三共前后两代心血管领域重磅药物为例。治疗高血脂的普伐他汀（商品名メバロチン），1989 年上市，2001 年前后日本专利到期，2002 年 12 月仿制药上市；治疗高血压的奥美沙坦（商品名オルメテック），2004 年上市，2016 年日本专利到期，2017 年 9 月授权仿制药上市，2017 年 12 月其他仿制药上市。由于缺少三共合并前的产品销售数据，估算普伐他汀在日本的销售峰值在 1000-1200 亿日元之间，但是可以看到普伐他汀在专利到期、仿制药上市后的很长一段时间销售额都在平缓下降，而奥美沙坦在 2017 年仿制药上市后销售额出现断崖式下跌。如果普伐他汀也在 2000 年以后崭露头角，恐怕最终

¹⁰ 厚生劳动省，<https://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1015-1.html>

也难逃专利悬崖。

图 12：2004-2020 财年普伐他汀与奥美沙坦日本销售额（百万日元）



数据来源：第一三共

2.2. 仿制药替代水平的国际比较

那么，日本仿制药替代水平和其他国家比怎么样呢？实施仿制药替代的激励措施和衡量仿制药替代水平都需要用到仿制药替代率，从这个数据看，日本似乎只用了 15 年时间就从不足 15% 提升到接近 80%。然而需要注意的是，这样的快速增长背后另有玄机。**2013 年厚生省推出了一种新的仿制药替代率计算口径，在进行国际比较之前需要注意这一差异。**

图 13：2021 财年药价调查结果

分類		品目数	全体に対する薬価ベース割合	全体に対する数量割合
先発医薬品	後発医薬品なし	2,363	59.9%	15.1%
	後発医薬品あり	1,721	16.5%	14.3%
後発医薬品		6,171	16.8%	50.3%
その他の品目		3,115	6.8%	20.2%

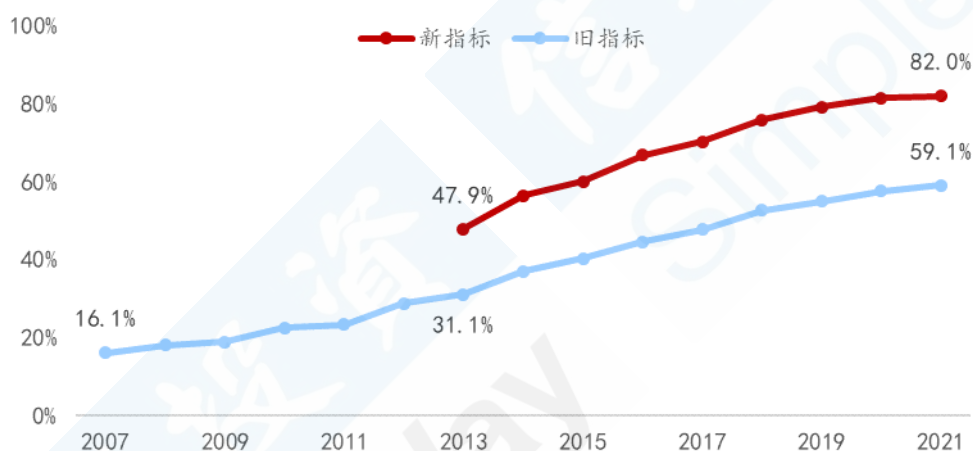
数据来源：厚生劳动省¹¹

具体来说，一般意义上的仿制药替代率可以分为销售额替代率（即仿制药销售额/所有药品销售额）以及销售量替代率（即仿制药销售量/所有药品销售量）。日本在 2013 年提出的所谓“新口径”仿制药替代率也是一种销售额概念，但是计算方式要更加复杂。首先把药品分为原研药和仿制药，再把原研药分为有仿制药的原研药（off-patent）和没有仿制药的原研药，“新口径”仿制药替代率等于仿制药销售量/（仿制药销售量+有仿制药的原研药销售量）。以 2021 财年的药价调查结果为例，仿制药销售量占有所有药品销售量为 50.3%，而有仿制药上市的原研药销售量占比 14.3%，因此“新口径”仿制药替代率就是 $50.3 / (50.3 + 14.3) \approx 77.9\%$ 。而以旧口径计算，实际上仿制药的销售量替代率只有 50.3%，即使不考虑 OTC 等其他药品的影响也只有 63.1%。此外，日本仿制药销售额占有所有药品的 16.8%，占非 OTC 药品的 18%。下图更清晰地展示了调整仿制药替代率口径导致

¹¹ 厚生劳动省，医薬品価格調査，<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/157-1.html>

替代率“虚高”的影响：

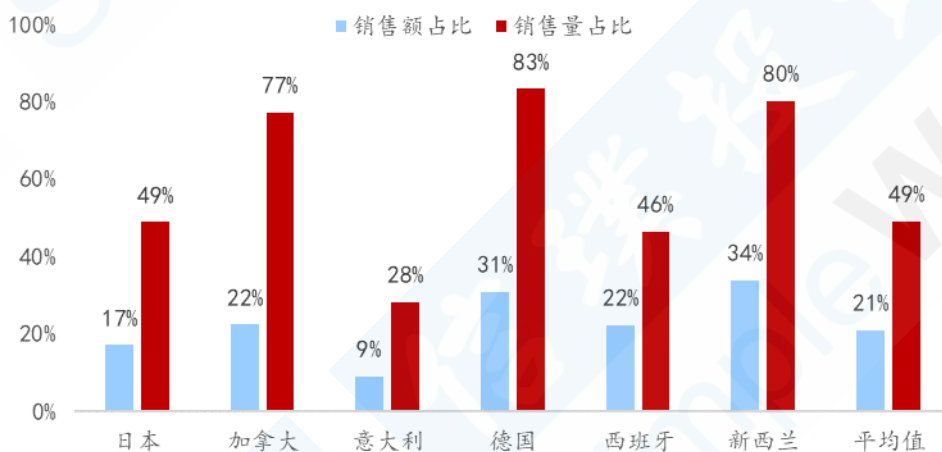
图 14：2007-2021 年日本药房仿制药替代率



数据来源：厚生劳动省¹²

依靠 OECD 的 Health Statistics 数据，我们可以对各国的仿制药替代情况进行比较（部分国家统计的是整个药品市场，其他国家统计的是第三方支付市场，样本国家以发达国家为主，数据供参考）。如下图所示，日本仿制药的销售额替代率略低于样本国家均值，而销售量替代率与样本国家均值基本持平。同时，日本的仿制药替代水平距离部分国家仍有不小的差距。

图 15：2020 年各国仿制药替代情况



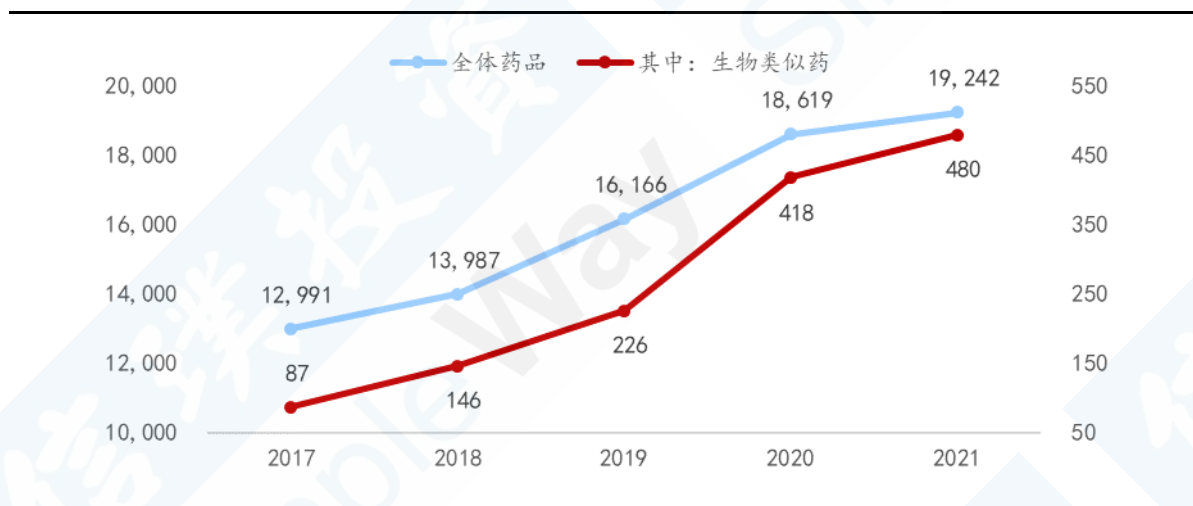
数据来源：OECD Health Statistics

另一个视角是仿制药替代节省的医疗费用。同样根据厚生省药价调查结果的数据，过去几年节省的医疗费用在不断增长，以价格差额与仿制药销量估算，2021 年仿制药替代节省了 19242 亿日元的医疗费用，其中生物类似药 480 亿日元（当然这是偏高的理论值）。

¹² 厚生劳动省, <https://www.mhlw.go.jp/content/000890778.pdf>, 由于受到的激励更多, 药房的仿制药替代率要高于医疗机构, 另外时间窗口为自然年而非财年, 因此数据与药价调查有差异

作为对照，根据 FDA 披露的数据，2018-2020 年间仅考虑当年新批准仿制药的影响，节省的医疗费用就分别达到 178、248 和 107 亿美元¹³，平均来看与日本所有仿制药带来的影响基本相当。另外根据 AAM 和 IQVIA 的估算，2021 年美国所有仿制药节省医疗费用 3730 亿美元，其中生物类似药 70 亿美元¹⁴；欧洲 2020 年生物类似药节省了 57 亿欧元（不考虑减少 rebates）¹⁵，与日本的数据都不在一个量级上，且差距要远大于药品市场规模不同的影响。

图 16：2017-2021 年日本仿制药替代节省医疗费用（亿日元）



数据来源：厚生劳动省

由此我们可以发现，日本过去将近 20 年推动仿制药替代的努力取得了一些成效，仿制药一定程度上确实为日本控制不断攀升的医疗费用提供了帮助。但是我们也必须看到，所谓 80% 以上的仿制药份额是有水分的，日本的仿制药替代水平只能说勉强达到发达国家平均水平，但是距离美国、德国等成熟市场差距明显。造成这一现象的原因有很多，下文将从几个不同的角度进行分析。

2.3. 仿制药定价模式

仿制药定价模式的不同可能是导致日本仿制药替代情况不佳的原因之一。在日本，我们主要考察政府或者说医保对仿制药的定价方式。在本报告的 1.2 节提到，仿制药的定价以原研药为基准，一般情况下，医疗保险新收录的仿制药价格为对应原研药价格的 50%，如果一款内用药进入市场的仿制药企超过 10 家，则这一比例下降到 40%；生物类似药的情况略有不同，首次收录价格为对应生物药的 70%，根据临床试验情况最多可以在此基础上提价 10%。

乍一看 50% 到 60% 的降价幅度挺大，然而和其他市场相比还是略显温和。一份 FDA 报告研究了

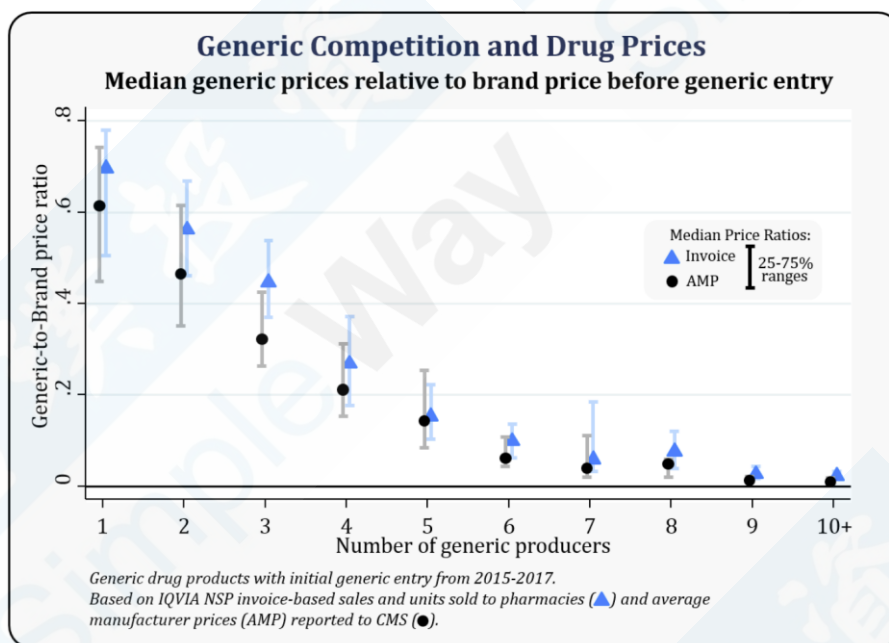
¹³ FDA, <https://www.fda.gov/media/161540/download>

¹⁴ The Association for Accessible Medicines, <https://accessiblemeds.org/sites/default/files/2022-09/AAM-2022-Generic-Biosimilar-Medicines-Savings-Report.pdf>

¹⁵ IQVIA, <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/iqvia-impact-on-biosimilar-competition.pdf>

美国市场上 2015 到 2017 年仿制药竞争与价格之间的关系¹⁶，如下图所示。可以看到，当只有 1 家药企生产仿制药时，仿制药和原研药价格之比的中位数在 0.6 左右，而随着仿制药生产企业的增加，这一比例不断下降。到 5 家药企生产仿制药时中位降价比例已经超过 80%，有 10 家以上药企生产仿制药时中位降价比例更是高达 99%。此外，根据 AAM 的数据，美国市场生物类似药的降价幅度在 50% 以上¹⁷。

图 17：2015–2017 年美国市场仿制药竞争与药价变化



数据来源：FDA

50%到 60%的降价幅度也与我国各轮国家集采药品平均降价幅度类似，但我国是企业自主报价竞标而非被动接受给定价格降幅，因此同样有过评企业越多国家集采降价幅度越大的现象，同时政府带量采购也会直接提升仿制药的使用量。日本的仿制药竞争与价格之间相关性不强，仿制药企无法以更低的价格抢占原研厂商的市场，价格优势并没有得到充分体现。

2.4. 专利延长

很多国家都有针对药品的专利延长制度，日本也不例外。由于法律要求在药品上市前进行审查以确保安全，而这一过程可能会对专利期限造成侵蚀，根据日本《专利法》第 67 条第 4 项规定¹⁸，相关专利权可以申请延长，延长期限不超过 5 年。然而，与其他国家不同之处在于，日本的专利法对于延长后的专利总期限以及多项专利同时延长问题没有相关规定，这往往导致在原研药在日本获得更持久和充分的专利保护（关于专利丛林及专利延长带来的保护，可以参考修美乐在美国的案例，这种现象在日本要更加常见）。

¹⁶ FDA, <https://www.fda.gov/media/133509/download>

¹⁷ 同 13

¹⁸ 《特許法》，<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=334AC0000000121>

以我国的情况作为对比，2020 年新修改后的《专利法》第四十二条第三款规定，“为补偿新药上市审评审批占用的时间……给予专利权期限补偿。补偿期限不超过五年，新药批准上市后总有效专利权期限不超过十四年”；2022 年公布的《专利审查指南修改草案（再次征求意见稿）》中则对《专利法》进行了补充，规定“一个药品同时存在多项专利的，专利权人只能请求对其中一项专利给予药品专利权期限补偿；一项专利同时涉及多个药品的，只能对一个药品就该专利提出药品专利权期限补偿请求”。欧洲和美国也都有类似的规定。

以安斯泰来年销售额接近 50 亿美元的王牌药物恩扎卢胺（商品名イクスタンジ）为例，其胶囊和锭剂分别于 2014 年 3 月和 2018 年 6 月获批上市，后胶囊撤市。对于恩扎卢胺治疗去势抵抗性前列腺癌，其延长后的物质专利至少能保证保护到 2029 年 7 月，即产品最初上市算起超过 15 年；如果仿制药企无法绕开制法专利 5718372 而胶囊又不适宜生产，则最早到 2034 年才能见到适应症为去势抵抗性前列腺癌的恩扎卢胺锭剂仿制药上市，此时距产品最初上市算起将达 20 年；同理，最早 2031 年才能见到适应症为转移性前列腺癌的恩扎卢胺仿制药，并且由于制法和制剂专利也得到了延长，如果无法绕开则对这一适应症的专利保护可以持续到 2036 年。

表 7：恩扎卢胺专利延长情况及到期时间¹⁹

剂型	胶囊 40mg	锭剂 40/80mg	锭剂 40/80mg
适应症	去势抵抗性前列腺癌	去势抵抗性前列腺癌	转移性前列腺癌
物质专利	延长 3 年 3 月 13 日	延长 3 年 7 月 12 日	延长 5 年
4644737	2029/07/12	2029/11/10	2031/03/29
用途专利	延长 1 年 4 月 1 日	延长 3 年 7 月 12 日	延长 5 年
5138753	2027/07/30	2029/11/10	2031/03/29
制法专利	-	延长 2 年 10 月 26 日	延长 5 年
5718372	-	2034/01/19	2036/02/24
用途专利	-	-	延长 5 年
5150780	-	-	2031/03/29
制剂专利	-	-	延长 1 年 8 月 7 日
6404217	-	-	2035/05/18

数据来源：Fubuki，J-PlatPat

此外，有些国家还会对仿制药企挑战原研专利给予一定的鼓励，例如美国 Hatch-Waxman 法案规定了挑战专利成功的首仿药享有 180 天的市场独占期，我国《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）》也提出对首个挑战专利成功并首个获批上市的化学仿制药给予市场独占期，12 个月内不再批准同品种仿制药上市。还是以恩扎卢胺为例，药品 2012 年上市，专利 2026-2027 年到期，但是目前已有 Sandoz 等向 FDA 发起了 ANDA。在日本虽然也可以请求判决某专利无

¹⁹ Fubuki, <https://www.tokkyoteki.com/2021/02/astellas-xtandi-patent-cliff.html>
以及 J-PlatPat, <https://www.j-platpat.inpit.go.jp/>

效，但是挑战成功的企业没有独占期奖励，这样的挑战在过去 10 年只发生了 44 次²⁰。

2.5. 再审查

再审查(再審査)是一项具有日本特色的制度，其产生于上世纪 70 年代的氯碘羟喹要害事件。由于新药上市前的临床试验时间和受试者数量有限，在临床试验中难以发现全部效益和风险，再审查制度就是在规定期限内对新药进行审查。或许是考虑到仿制有不明副作用的药物会带来不良影响，在新药再审查期内，厚生劳动大臣不受理该药品任何仿制药的上市申请。因此，**再审查期间对药企来说类似原研药的独占期。**

根据 2020 年修改的药事法²¹，再审查期间根据药物类型和申请内容的不同而不同：

对于孤儿药(希少疾病用医薬品)，如果是特定适应症的首次批准，则有 10 年的再审查期限，而如果与已获上市许可的孤儿药成分和适应症相同但有不同给药途径或是与已获上市许可的罕见病用药形成复方制剂则为 6 到 8 年；

有效成分与已获准生产和销售的医药产品明显不同的新医药产品再审查期限为 8 年；

与已获准生产和销售的医药产品仅在疗效或作用上明显不同的新医药产品根据是否是先驱医药品对应 4-8 年的再审查期限；

在剂量和用法(不包括给药途径)上与已获准生产和销售的产品明显不同，且具有相同的有效成分和给药途径的新医药产品，以及与已获准生产和销售的产品的差异被认为很小的其他新医药产品对应 4 年的再审查期限；

对于在批准时明确认识到需要进行儿科剂量和给药的临床试验的医药产品，**如果在上市许可审查结束前提交了儿科剂量和给药的开发计划，再审查期限最长 10 年。**

在药品的生命周期中，可能遇到上市后追加适应症或剂型的情况，此时如果后续批准对应的再审查期限日晚于已有的再审查期限日，则以较晚者为准。表 8 展示了治疗癫痫的拉考沙胺(商品名 ビムパット)的再审查情况：

2016 年拉考沙胺作为新药上市对应 8 年的再审查期限；2017 年追加适应症对应 4 年的再审查期限(此时再审查期限日在 2021 年，早于原有期限日，因此期限日不变)；2019 年追加两种剂型，其中干糖浆仍是经口制剂，但是注射剂属于给药途径不同的情况，对应 6 年的再审查期限；2020 年追加适应症对应 4 年的再审查期限，由此计算的经口制剂期限日晚于原有期限日因此期限日变化，而注射剂期限日不变。

²⁰ 日本ジェネリック製薬協会，<https://www.jga.gr.jp/jgapedia/%20column/202203.html>

²¹ 厚生劳动省，https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5322&dataType=1&pageNo=1

表 8：拉考沙胺再审查情况

获批日期	新获批适应症	新获批剂型	再审查期限	期限日
2016/7/4	联合治疗癫痫	锭剂	8 年	2024/7/3
2017/8/25	单药治疗癫痫	-	4 年	2024/7/3
2019/1/8	-	干糖浆/注射剂	6 年	2024/7/3（经口）2025/1/7（注射）
2020/12/25	联合治疗痉挛	-	4 年	2024/12/24（经口）2025/1/7（注射）

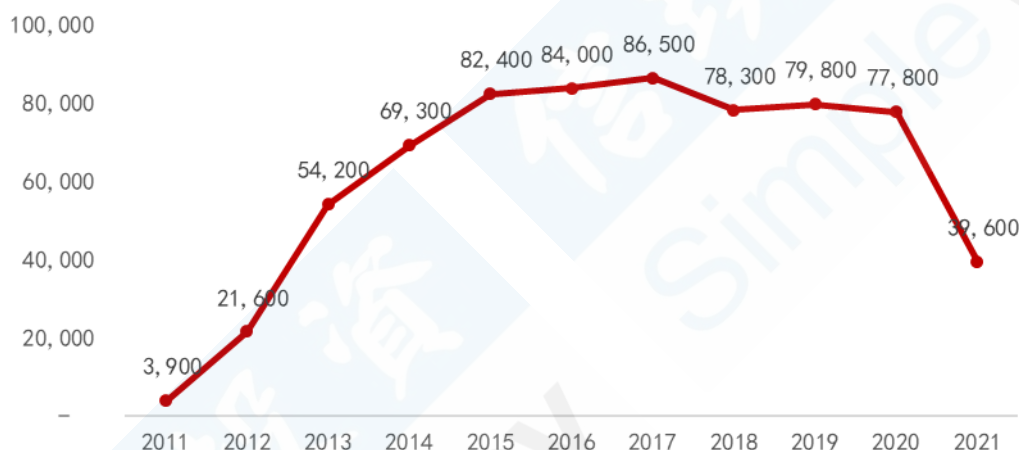
数据来源：PMDA

另外需要注意的是，追加适应症或剂型带来的再审查期间后移并不影响原有批准的再审查期间效力，即并不能阻止对初始适应症和剂型的仿制药上市申请。仍然以拉考沙胺为例，2024 年 7 月 4 日开始可以申请锭剂单药/联合治疗癫痫的仿制药，2024 年 12 月 25 日开始可以申请锭剂或干糖浆联合治疗痉挛的仿制药，2025 年 1 月 8 日可以开始申请注射剂治疗癫痫和痉挛的仿制药。因此，即使是适用于多癌种治疗的 Opdivo、Enhertu 等药物也不能通过持续追加适应症使所有适应症都获得不断延展的独占权，这与一般的专利制度存在相似之处。

很多国家都有市场独占期的规定，但是日本由再审查带来的独占期似乎往往比其他国家更长。美国给予孤儿药 7 年的市场独占期 (Orphan Drug Exclusivity/ODE)，而对于儿科用药则在原有专利保护或独占期基础上额外增加 6 个月保护 (Pediatric Exclusivity/PED)；2022 年 5 月发布的《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）》给予罕见病用药的独占期为不超过 7 年，而给予儿科用药的独占期则不超过 12 个月。且不说对比日本孤儿药最高 10 年，儿科用药最高 10 年的再审查期限，7 年的市场独占期甚至比不上在日本一款普普通通新药的 8 年再审查期限。

专利和再审查是两条并行的保护机制，其长短不同会造成一些有意思的现象，例如传统意义上“专利悬崖”的消失。根据阿斯利康财报，质子泵抑制剂埃索美拉唑（商品名ネキシウム）在日本的专利到期时间是 2018-2019 年。第一三共于 2010 年获得了产品在日本的独占销售权，然而观察第一三共记录的销售额，专利到期带来的影响并不显著（2021 年销售额下滑主要是由于第一三共和阿斯利康的销售协议在当年到期）。造成这一现象的原因就是再审查制度带来的市场独占期。2011 年 7 月 1 日，埃索美拉唑在日本获批治疗胃溃疡等疾病，由于其涉及小儿用药，对应的再审查期限为 10 年，也就是说直到 2021 年 6 月 30 日之前，仿制药的上市申请都不会得到批准。仿制药企ニプロファーマ在 2021 年 8 月份提交了埃索美拉唑授权仿制药的上市申请，然而等兜兜转转获得上市批准已经是 2022 年 12 月了。在再审查制度的“帮助”下，埃索美拉唑在专利到期后仍然享受了约 4 年没有仿制药竞争的独占期。当然，对于再审查期限早于专利到期的情形，如上文提到的奥美沙坦，“专利悬崖”还是比较明显的。

图 18：2011-2021 财年埃索美拉唑日本销售额（百万日元）



数据来源：第一三共

2.6. 授权仿制药

近年来授权仿制药变得越来越常见，所谓授权仿制药（Authorized Generic/AG）指的是和原研药一模一样，只是没有贴牌的仿制药，其定价规则与其他仿制药相同²²。由于药企不能同时生产原研药和对应的授权仿制药，其生产商往往与对应原研药的生产商有关联，如日医工和赛诺菲的合资公司日医工サノフィ生产赛诺菲非索非那定的授权仿制药（这也是日本最早的授权仿制药），武田和梯瓦的合资公司武田テバ生产武田兰索拉唑的授权仿制药，或是第一三共的子公司第一三共エスファ生产公司自己奥美沙坦的授权仿制药。有时候也会出现海外药企将授权仿制药交给日本合作伙伴生产的情况，例如阿斯利康他莫昔芬、吉非替尼、比卡鲁胺的授权仿制药全部由第一三共エスファ生产。

那么，为什么原研药企会推出授权仿制药呢？这样做的主要目的就是抢占其他仿制药企的市场份额，要实现该目的有很多途径，其中最常见的一条便是让授权仿制药先上市。为了明白这是怎么做到的，我们需要回到上一节有关再审查的内容。原研药受到专利和再审查期间的双重保护，专利可以由原研药厂授予使用权，但是再审查期间是厚劳省的规定，原研药厂也不能左右。因此如果专利先到期，即使是授权专利也要等再审查期间到期后才能申请仿制药上市，但是在专利到期和再审查期间到期之间仿制药厂就可以着手准备上市，结果是授权仿制药和普通仿制药同时上市（PMDA 批准流程需要约 1 年）；如果再审查期间先到期，原研药厂则可以利用专利壁垒先行申请，使授权仿制药成为首仿药以温和一点点的降价幅度率先抢占市场。下表列出了第一三共两款药物的信息：

²² 本节主要参考 広崎心，《先発医薬品企業における低価格帯戦略》，

https://www.jstage.jst.go.jp/article/sisj/2019/34/2019_69/_pdf/-char/ja

表 9：奥美沙坦与左氧氟沙星授权仿制药上市情况

商品名	通用名	核心专利到期时间	再审查到期时间	授权仿制药上市时间	普通仿制药上市时间
オルメテック	オルメサルタン	2016	2012	2017 年 9 月	2017 年 12 月
クラビット 点滴静注	レボフロキサシン	早于 2010	2016	2017 年 6 月	2017 年 6 月

数据来源：広崎心，《先発医薬品企業における低価格戦略》

奥美沙坦（商品名オルメテック）的核心专利到期时间晚于再审查到期时间，实际上 2012 年之后第一三共エスファ就可以提交仿制药上市的申请，而其他仿制药企业要等到 2016 年后。当然，即使是授权仿制药也要按规定降价，相当于原研药折价售卖，因此如果要抢占市场份额也只需要比其他仿制药企的产品提早三个月上市（考虑保险目录平均一年收载 4 次新药，即间隔 3 个月）。奥美沙坦 10mgOD 錠当时价格为 59.3 日元，授权仿制药上市时由于不满 10 家因此降价约 50%，定价 29.6 日元，等后来普通仿制药大量上市后由于超过 10 家再次降价至 23.7 日元（约为原研的 60%），但此时授权仿制药已经获得了较大的市场规模。

而左氧氟沙星注射液（商品名クラビット点滴静注）的核心专利 2010 年之前就已经到期，片剂的仿制药早有上市。但是注射液由于追加给药途径对应 6 年的再审查期限，因此独占权一直到 2016 年。在再审查到期之前，无论是第一三共エスファ还是其他仿制药企都无法提交仿制药上市申请，但是左氧氟沙星化合物专利到期后就可以开展研究，因此各家药企其实站在监管审批的同一起跑线上，最后结果就是授权仿制药和普通仿制药同时获批上市，定价也相同。

可以提前上市也就给了原研药企业很大的操作空间。一个非常有趣的案例是苯磺贝他斯汀（商品名タリオン），这是由田辺三菱和 UBE 株式会社合作研发的 H1 受体拮抗剂，其授权仿制药 2018 年 3 月上市（比其他仿制药早 3 个月），正好赶上花粉季，因此只给 27 家其他仿制药厂留下了 7% 的仿制药份额。

另有一种提升授权仿制药市场份额的方法是利用一个药品多项专利均可得到延长的规定，形成授权仿制药和其他仿制药在适应症、给药途径或是剂型上的差异。以氯吡格雷（商品名プラビックス）为例，其原研药于 2006 年批准脑缺血相关适应症，2007-2011 年批准缺血性心脏病相关适应症，2012 年批准血栓相关适应症。2015 年 6 月授权仿制药和其他仿制药同时上市，但由于缺血性心脏病相关适应症对应的专利尚未到期，因此其他仿制药只有脑缺血一项适应症，而授权仿制药不受专利壁垒限制，拥有脑缺血和缺血性心脏病两项适应症（血栓相关适应症由于未过再审查期限因此仍由原研药独占）。其他仿制药在 2016 年 12 月追加另外两项适应症，但是在 2015 年授权仿制药已经吞食了超过 70% 的仿制药份额。

当然，授权仿制药归根到底还是仿制药，因此日本政府不会反对授权仿制药的出现，毕竟把医疗费用降下来才是关键；对创新药企业来说，通过授权仿制药抢占仿制药市场份额更多是一种“肥水不流外人田”的思路；然而对于其他仿制药厂商来说这意味着生存空间不断恶化，长期看难以预估对消费者会有什么影响。例如一方面部分巨头收购难以维持经营的小型企业致使仿制药生产行业

集中度提升，另一方面由于品控不严格或为节约成本采用不规范的生产流程，由此导致的停业和产品召回会导致仿制药供应不足，也会严重损害民众对仿制药的信任感。2021 年发生的日医工和小林化工事件就为日本仿制药业敲响了警钟。

目前 FDA 批准了 40 种生物类似药，而日本承认的生物类似药只有 16 种²³，生物药授权仿制药对生物类似药的挤压也是造成日本生物类似药发展不充分的原因之一。由于生物药具有特殊性，制备工艺或是添加成分略有不同可能会对疗效有很大影响，因此当产品的价格差距不大时，患者往往更倾向于和原研药完全相同的授权仿制药，而非其他厂商生产的生物类似药。以日本第一款生物药授权仿制药，由协和麒麟生产的阿法达贝泊汀（商品名ネスブ，一种 EP0，用于治疗肾性贫血）为例，授权仿制药于 2019 年 8 月上市，生产商为协和麒麟全资子公司协和麒麟 Frontier（協和キリンフロンティア）。另有其他生物类似药于 2019 年 11 月上市。

根据两家公司 2020 年财报，JCR 的生物类似药销售额 38 亿日元，低于原研生物药，约为授权仿制药的 15%。如果假设另外两家未上市的生物类似药生产商销售额与 JCR 相同，则协和麒麟仍然占到超过 70%的市场份额，到 2021 年这一数字甚至还在上升。

除了上一段提到的生物类似药可能和原研产品存在差异外，值得注意的是协和麒麟 Frontier 的唯一产品就是阿法达贝泊汀，而且授权仿制药的销售商仍然为协和麒麟，这意味着生物类似药企在渠道上也可能处于劣势。从表面上看，估算该产品“新口径”下的仿制药销售额替代率已经达到 90%，但实际上仿制药企业分到的份额并不高。对协和麒麟来说，销售额的下滑更多是生物类似药进入后降价带来的价格效应，而非份额被生物类似药挤占的替代效应。例如 60μg 剂型在 2018 年的原研价格是 10624 日元，2021 年授权仿制药的价格是 5604 日元²⁵，降价幅度约 47%，接近销售额下降的幅度 51%。

表 10：阿法达贝泊汀及生物类似药销售额（百万日元）

		2018	2019	2020	2021
协和麒麟	原研	53,700	33,600	4,400	4,000
	授权仿制药		14,000	25,200	22,300
	合计	53,700	47,600	29,600	26,300
JCR	生物类似药		1,412	3,809	2,998

数据来源：协和麒麟及 JCR Pharmaceuticals²⁴

一般来说药企开发生物类似药需要的投入的成本更大，如果生产出来获得的市场份额有限，那部分技术不成熟的公司可能会放弃，长此以往生物制药市场将被原研药企牢牢把持，生物类似药发展有限因而无法得到更多信任，形成恶性循环。

²³ FDA, <https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-product-information> 以及 Japan Biosimilar Association, https://www.biosimilar.jp/biosimilar_list.html

²⁴ 协和麒麟会计年度为 4 月至次年 3 月，JCR 会计年度为自然年度，因此数据仅供参考

²⁵ 厚生劳动省, <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000078916.html>

2.7. 日本仿制药问题小结

从 2007 年仿制药进入经济改革方针到现在已经超过 15 年，日本在这段时间促进仿制药使用的努力取得了一定成效，节省了一大笔医疗费用，也把仿制药替代率提升到了发达国家平均水平。但是横向比较成熟市场，可以发现日本的仿制药替代率还有上升空间，这可能是由于以下原因导致的：

1、推动仿制药替代的政策以经济激励为主，与德国等实行医药分开加强制仿制药替代的国家相比效果略差；

2、政府主导的仿制药定价没有充分利用仿制药企竞争形成的价格压力，降价幅度与其他国家相比相对温和；

3、专利延长不设总保护期上限以及一款药品可延长多项专利使得创新药在日本受到更加长久与全面的专利保护，尤其是后者可能使上市仿制药缺少部分适应症或剂型；同时日本也不鼓励提前挑战原研药专利；

4、再审查制度为创新药提供了市场独占期，很多药品由再审查带来的独占期超过专利的保护期限，这在其他国家并不常见，这可能是由于再审查对应的独占期长于其他国家，以及很多药物在日本上市较晚导致的；

5、授权仿制药的存在使得部分药品仿制药替代率高，但是真正属于仿制药企的份额少。结合 3、4 两条，再审查期限长意味着受到额外独占权保护，专利保护期长意味着可以提前上市授权仿制药抢占市场，创新药企由此形成一整套生命周期管理策略；

6、保险支付导致日本民众对药品价格不敏感，品牌意识强以及对仿制药质量或疗效不信任等其他原因。

如今新口径下的仿制药替代率已经接近 2015 年提出的 80% 目标，接下来日本政府会如何设定仿制药替代的计划，以及在医保财源依旧紧张的情况下是否会出台更多促进仿制药使用的政策值得持续关注。不过就当下的政策、力度以及专利和独占权保护情况而言，仿制药替代率的提升可能会迎来瓶颈期。

3. 德国药品定价与报销总结

接下来我们把目光转向德国,这同样是个药品定价制度有一定特色的国家。由于语言上的障碍,本部分以信息整合为主,同时也会涉及一些欧洲其他国家的情况。

3.1. 历史背景

德国实行俾斯麦型社会保障模式,社会保险是该模式的核心,在医疗保障领域也不例外。德国的法定医疗保险 (Statutory Health Insurance, 下文简称 SHI) 覆盖了全国 90% 的人口, 剩余 10% 的人口通过私人保险或特殊计划得到保障。从德国的卫生支出来看, 囊括公共预算支出、各类法定保险支出在内的广义政府支出占主导地位。以 2020 年为例, 德国当年卫生支出约 4406 亿欧元, 其中 SHI 支出约 2415 亿欧元, 广义政府支出占总卫生支出的比重约 75%, 家庭健康支出及慈善机构等非营利组织支出占比约 13%, 私人保险计划和雇主支出分别占到 8% 和 4%²⁶。在这种特殊的支付结构下, 我们将看到政府机构和医保基金深度参与药品定价和报销流程, 并在其中发挥举足轻重的作用。

德国法定医疗保险采用罕见的负面清单制度, 凡不在负面清单中的药物均可由医保报销。其中, 门诊用药名义上全额报销, 但是由于各类机制的存在最终报销比例约 84%; 住院用药包含在 SHI 以 DRG 模式向医院支付的费用中, 患者不需要为住院用药自掏腰包。同时, 由于德国的住院药品价格由医院或医院集团直接与药企招标谈判决定, 在 2017 年的《增强药品提供法案》中规定住院用药价格不能超过在门诊领域形成的价格, 因此下文将重点关注门诊药品的定价和报销机制。

1989 年, 德国在《医疗市场改革法案》中引入参考定价制度, 所有药品都受到影响; 1996 年, 德国又为保护药物创新将专利药物移除参考定价体系, 由厂商自由定价, 因此导致大量没有明确额外效益的 Me-too 类药物上市; 2004 年德国废除了将专利药排除参考定价体系的立法, 同时成立了联邦联合委员会对药物额外效益进行评估, 但之后数年绝大多数专利药仍自主定价; 到 2009 年, 专利药以 13% 的销售量创造了 45% 的销售额, 销售额从 1999 年的 188 亿欧元上升至 285 亿欧元; 为了改变这一状况, 德国通过了《药品市场改革法案》(AMNOG), 该法案与 2011 年 1 月 1 日实施, 改变了专利药定价管理模式²⁷。对药品定价制度的介绍也将从影响专利药的 AMNOG 法案和主要影响仿制药的参考定价制度分别展开。

3.2. 专利药品定价

3.2.1. 机构设置

联邦联合委员会/The Federal Joint Committee/Gemeinsamer Bundesausschuss (下文简称 G-BA) 是监管药品定价的核心机构, 成立于 2004 年。德国社会法典赋予了 G-BA 相关权力, 德国联邦

²⁶ Gesundheitsausgaben in Deutschland, <https://www.gbe-bund.de>

²⁷ 蒋蓉, 谢金平, 邵蓉. 德国专利药早期效益评估与价格管理关键点探究[J]. 中国卫生经济, 2021, 40(05): 92-96.

卫生部对 G-BA 进行法律监管，审核并发布 G-BA 形成的指令²⁸。

G-BA 通过全体大会（Plenum）作出决议，大会由 13 位具有投票权的成员组成，其中 3 位是中立成员，其中包括一名主席。另有 5 位代表来自全国法定医疗保险基金协会（GKV-SV），2 位代表来自德国医院协会（DKG），2 位代表来自联邦医保医师协会（KBV），1 位代表来自联邦医保牙医协会（KZBV）。

另有 5 位病人代表、2 位来自联邦卫生部的代表等可以参加全体大会，但是他们没有投票权。

此外，G-BA 下设医疗质量和效率研究所/Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen（下文简称 IQWiG）作为提供卫生技术评估报告的独立科研机构。

3.2.2. 药价确定流程

a) 欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）对药品进行审查，德国联邦卫生部或 G-BA 并不参与药品的市场准入。

b) 药品上市后由药企自由定价，但药企需要向 G-BA 提交药品档案。

c) 在药品上市后 0-3 个月内，G-BA 对药品档案进行审核，也可以委托 IQWiG 进行评估，最后公开出具对药品的附加效益评估结果。

d) 在药品上市后 3-6 个月内，G-BA 听取药企和专家的建议，并形成对药品附加效益的评估结论。评估结论为“没有附加效益”的药品进入参考定价组（详见第 3 部分），评估结论为具有附加效益的药品进入下一步。

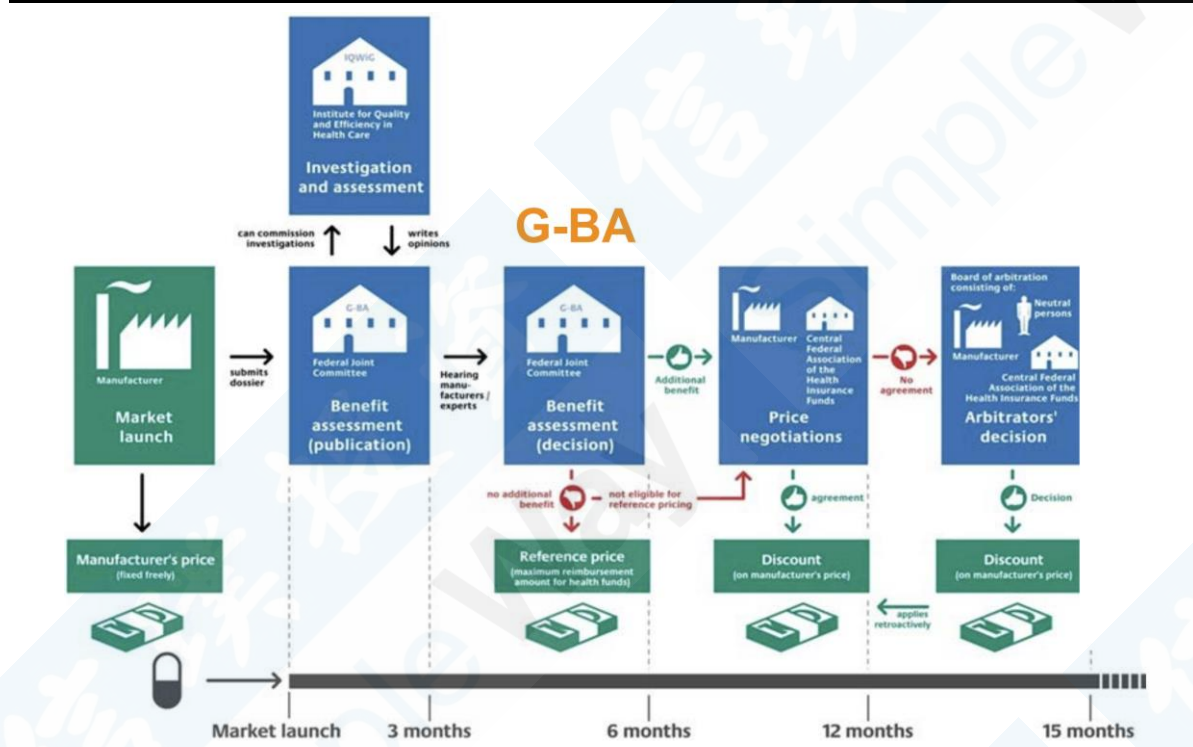
e) 在药品上市后的 6-12 个月内，药企与全国法定医疗保险基金协会（下文简称 GKV）进行协商谈判，以确定第二年的报销价格。谈判将参考 G-BA 的结论及该药品在其他欧洲国家的销售情况。

f) 如果双方未就价格达成一致意见，则交由仲裁委员会仲裁确定药价，后者将在药品上市后的 12-15 个月内给出仲裁结果。仲裁委员会由供需双方组成，包括 2 位药企代表和 2 位 GKV 代表，另有 3 位中立成员，任期 4 年。

专利药上市第一年的价格总是由药企自由确定。对于通过谈判形成价格的药品，谈判结果从药品上市的第二年开始生效；对于仲裁形成价格的药品，仲裁结果将回溯至第二年初，即上市第二年开始的价格便经由上述程序确定。G-BA 的评估结果从评估程序开始之日起 3 年内有效。如果药企或医保对决议/仲裁结果提出质疑，最快在 1 年后开始重新评估，G-BA 发起的针对新适应症的评估除外，但之前的价格在新决议产生前有效。

²⁸ 本节与 G-BA 相关的信息可以在官方网站上找到，<https://www.g-ba.de/>，另外也参考 toloro 的杂货铺啊在《德国药品医保准入规则》中的整理，<https://mp.weixin.qq.com/s/bogkEuN1pMueHefZTeSnCA>

图 19：德国专利药品定价流程示意



数据来源：G-BA

3.2.3. 附加效益评估

G-BA 对新上市专利药的附加效益评估是一项颇具特色的流程，在药品定价过程中扮演了分流器的角色，同时也会在一定程度上影响最后的谈判或仲裁结果。

AMNOG 法案规定，对于具有新活性成分的药品，如果其药理和/或治疗特性与参考价格组中的药品相当，则必须以完整的档案资料证明其与参考价格组中的替代品相比具有附加效益；对于其他具有新活性成分的药品，其附加效益将通过与法律规定的“适当的比较对象”（如手术或其他疗法）来进行比较评估。我们把这些比较的对象统称为适当比较疗法（Appropriate Comparative Therapy，下文简称 ACT）。此外，有新适应症（包括针对不同患病人群或治疗领域）的药品或是 G-BA 要求重新评估的药品也需要经历附加效益评估。

G-BA 并不对新上市专利药开展临床试验来判断药品的附加效益，而是会参考世界各地的研究结果。在评估中，G-BA 更关注健康状态的提升，包括疾病持续时间的减少、生存率的提高、副作用的减少以及生存质量的提升，其评估指标与 EMA 在市场准入审核时使用的指标可能不同。前者在某些情况下认为 PFS、ORR 与患者生存质量无关，但更关注疼痛等 EMA 不需要的指标。从近期 PI3K 靶点药物在单臂实验中 PFS 数据惊人，却最终折戟三期临床的例子来看，G-BA 对评估指标的偏好或许能更好满足患者的利益。

G-BA 的评估结论按附加效益从高到低分为“特别大的附加效益”、“相当大的附加效益”、“较低的附加效益”、“不可量化的附加效益”、“被证实的附加效益”、“没有附加效益”和“效益更差”7

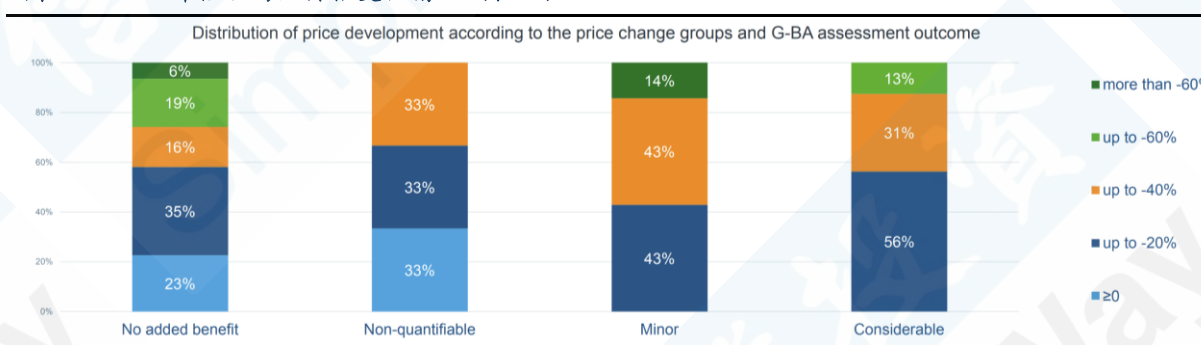
类，其中“被证实的附加效益”仅针对储备抗生素。上市后一年内销售额在 5000 万欧元以下的孤儿药自动获得附加效益，即“没有附加效益”和“效益更差”不适用于孤儿药。

根据 G-BA 披露的数据，从 2011 年法案落地开始到 2022 年 9 月 20 日，一共有 653 款药物经历了上述流程，其中仅有 10 款被 G-BA 评定为具有“特别大的附加效益”，占比 1.5%，其中有 2 款孤儿药；127 款药物被评定为具有“相当大的附加效益”，占比 19.4%，其中有 14 款孤儿药；另有 309 款药物被评定为“没有附加效益”，占比 47.3%，这些药物的生产者如果不决定退出德国市场，那就将进入参考定价组。

纵向来看，根据 IQVIA 的数据²⁹，2011 年到 2017 年，与上市首年药企自主定价相比，药品在进入谈判后降价幅度在 0%-20%之间的最多，其次是 20%-40%。药品是否具有附加效益与后续降价幅度无明显相关，一定程度上也说明药企的自主定价趋于合理。

横向来看，OECD 的一份报告显示³⁰，到 2016 年为止，有附加效益的新药相对 ACT 的平均溢价为 230%，其中如果在死亡率降低上显示出附加效益，则平均溢价达到 620%，病程缩短和副作用降低带来的平均溢价分别为 170%和 93%。德国的药品定价体系仍然支持那些确实具备附加效益的专利药获得高溢价。

图 20：G-BA 评估后药品价格变化情况（占比）



数据来源：IQVIA

图 21：2011 年以来附加效益认定情况



数据来源：G-BA

图 22：G-BA 评估后药品价格变化情况

	No added benefit	Non-quantifiable benefit	Minor benefit	Considerable benefit
≥ 0	7	1	0	0
Up to -20%	11	1	3	9
Up to -40%	5	1	3	5
Up to -60%	6	0	0	2
More -60%	2	0	1	0
No price change yet	1	0	1	0

数据来源：IQVIA

²⁹ IQVIA,

Overview of German Amnog Dossiers with Price Analysis Before and After Early Benefit Assessment

³⁰ OECD, Pharmaceutical Reimbursement and Pricing in Germany

<https://www.oecd.org/health/health-systems/Pharmaceutical-Reimbursement-and-Pricing-in-Germany.pdf>

3.2.4. 德国专利药物定价案例

接下来将以阿斯利康的抗癌药物 Osimertinib/奥希替尼为例，说明专利药物在德国的定价过程。奥希替尼在德国经历了多轮评估，如下图所示：

图 23：奥希替尼历次附加效益评估情况

适应症	作出决议	决议时限	细分适应症	ACT	评估结论
非小细胞肺癌	2016/9/15		接受过EGFR-TKI治疗的患者	化疗/最佳支持治疗	没有附加效益
			未接受过治疗的T790M突变患者	Afatinib等/含铂两药化疗	没有附加效益
			经过铂类化疗的T790M突变患者	Docetaxel等/Gefitinib等	没有附加效益
非小细胞肺癌	2017/10/19		接受过EGFR-TKI治疗的患者	化疗/最佳支持治疗	相当大的附加效益
非小细胞肺癌， 一线	2019/1/17		NSCLC局部转移或晚期，EGFR突变（L858R或del 19）	Afatinib/Gefitinib/Erlotinib	相当大的附加效益
			NSCLC局部转移或晚期，EGFR突变（其他）	Afatinib等/含铂两药化疗	没有附加效益
非小细胞肺癌， 辅助治疗	2021/12/16	2024/7/1	NSCLC，EGFR突变（同上），切除肿瘤后辅助治疗	wait-and-see/其他抗肿瘤药	没有附加效益
			NSCLC，EGFR突变（同上），切除肿瘤并化疗后辅助治疗	wait-and-see	不可量化的附加效益

数据来源：G-BA³¹

在针对 Osimertinib 的首轮评估中，G-BA 认定三个细分适应症均未发现附加效益，以针对接受过 EGFR-TKI 治疗的患者为例，ACT 为化疗/最佳支持治疗。上市首年由药企自主定价，患者使用奥希替尼的年度治疗费用是 97696.87€，远高于顺铂+吉西他滨的年度治疗费用为 8454.10-8921.94€。阿斯利康选择暂时退出德国市场。

第二次评估是在第一次评估结束后一年进行的重新评估。在 Studie AURA3 奥希替尼与培美曲塞加含铂化疗的头对头实验中，到 16 年实验组有 69 例存活，对照组有 40 例存活，生存率有不显著的优势；但到 16 年时实验组平均无进展生存期 10.05 月，对照组 4.37 月，p 值小于 0.001；此外，除了腹泻之外，实验组体现出比对照组更少的副作用，发生严重不良事件的概率也更低。由于本实验结果在 2016 年 12 月报告，而此时阿斯利康已经退出德国市场，因此无法查询到当时奥希替尼的年度治疗费用，但是对照组的卡铂加培美曲塞年度治疗费用为 79143.33€，这与阿斯利康的自主定价较为接近。当年奥希替尼重返德国市场，定价 81719.36€，与上市首年比降价 16%。或许是由于奥希替尼优势体现在无进展生存期而非更具意义的总生存期或死亡率上，这一价格和 ACT 相比差距不大。

第三次和第四次评估主要针对适应症的调整（例如升级为 1 线疗法），在这两次评估中，奥希替尼同样展现出了对 ACT 的一定附加效益，这里不再展开。但是根据 2021 年评估的数据，其年度治疗费用为 70637.96€，较上市之初已经下降接近 30%。

³¹ 效益评估数据可以在 G-BA 官网上查询，<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

图 24：奥希替尼第二次附加效益评估部分材料

Endpunkt	Interventionsgruppe Osimertinib		Kontrollgruppe Cisplatin + Pemetrexed oder Carboplatin + Pemetrexed		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben (Datenschnitt 02.09.2016)					
	279	n. e. [20,5; n. e.] 69 (24,7)	140	n. e. [20,5; n. e.] 40 (28,6)	0,74 [0,50; 1,10] 0,130
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^a (Datenschnitt 15.04.2016)					
	279	10,05 [8,28; 12,25] 140 (50,2)	140	4,37 [4,21; 5,55] 110 (78,6)	0,37 [0,29; 0,48] <0,001 AD: +5,7 Monate ^b

数据来源：G-BA

3.3. 参考定价制度与费用共担机制

在给予具有附加效益的专利药溢价的同时，德国通过参考定价制度与费用共担机制扼制了大量高价 Me-too 类药物挤占市场的可能。

在德国，门诊用药中个人自付包括两部分：

第一部分是常规的自付项目，即处方费（prescription fee）。处方费等于药价的 10%，但是不低于 5 欧元，不高于 10 欧元。

第二部分是药品零售价与参考价之间的差额。除去具备附加效益的专利药，剩余药品即不具备附加效益的专利药和仿制药进入参考定价组（reference price group），组内最低的药品价格即为参考价。进入参考定价组的药物仍由药企自主定价，但是 SHI 的报销额以参考定价组的其他药物为标准，药价与报销金额之差由患者补足。德国规定需要至少三种治疗效果相同的药物构成参考定价组（类似我国的仿制药一致性评价满三家规则），若专利药无附加效益但找不到足够成组的药物，则其价格仍由药企和 GKV 协商，但其年度治疗费用也不能超过 ACT。

当然，德国对于弱势群体有一定偏向，例如小于 12 周岁的儿童可以免于自付；药物支出达到收入一定水平的患者可以免去其年收入 2% 的自付费用；慢性疾病患者则可以免去其年收入 1% 的自付费用。但是总体上看，不使用低价仿制药就意味着高昂的个人自付费用（即药价与仿制药价之间的差额）。对于无附加效益的药品，如果药企定价过高则患者自付比例高，购买意愿可能会降低。

下图展示了在德国部分药品的个人自负情况。表头的 0 代表 Originator，即原研药品；LPG 代表 lowest-priced generic，即价格最低的仿制药。以红框部分为例，标准情况下，如果开具氨氯

地平原研药处方，患者需要自付 26.90 美元，占到药价的 75%；如果开具氨氯地平仿制药处方，患者需要自付 6.43 美元（即 5 欧元，也就是处方费的最低值），占到药价的 42%。对原研药品来说，其相对仿制药没有附加效益，因此虽然是药企自由定价，但是报销价格与参考定价组中的仿制药相同，也就对应更高的自付金额

图 25：德国门诊药品个人自负情况

Country	Medicine	Standard co-payment		Children		Patients on low income		Retired people		Unemployed people		High spenders on medicines	
		O	LPG	O	LPG	O	LPG	O	LPG	O	LPG	O	LPG
France	Salbutamol	2.81 (45%)	2.81 (45%)	2.19 (35%)	2.19 (35%)	0 (0%)	0 (0%)	2.81 (45%)	2.81 (45%)	2.81 (45%)	2.81 (45%)	2.19 (35%)	2.19 (35%)
	Metformin	0.62 (7%)	0.62 (9%)	Not applicable		0 (0%)	0 (0%)	0.62 (7%)	0.62 (9%)	0.62 (7%)	0.62 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
Germany	Amlodipine	26.90 (75%)	6.43 (42%)	Not applicable		26.90 (75%)	6.43 (42%)	26.90 (75%)	6.43 (42%)	26.90 (75%)	6.43 (42%)	20.48 (57%)	0 (0%)
	Amoxicillin/clavulanic acid	64.51 (53%)	6.43 (12%)	Not applicable		64.51 (53%)	6.43 (12%)	64.51 (53%)	6.43 (12%)	64.51 (53%)	6.43 (12%)	52.31 (43%)	0 (0%)
	Ibuprofen	n/a	6.43 (42%)	Not applicable		n/a	6.43 (42%)	n/a	6.43 (42%)	n/a	6.43 (42%)	n/a	0 (0%)
	Salbutamol	6.43 (32%)	6.43 (36%)	0 (0%)	0 (0%)	6.43 (32%)	6.43 (36%)	6.43 (32%)	6.43 (36%)	6.43 (32%)	6.43 (36%)	0 (0%)	0 (0%)
	Metformin	n/a	6.43 (39%)	Not applicable		n/a	6.43 (39%)	n/a	6.43 (39%)	n/a	6.43 (39%)	n/a	0 (0%)

数据来源：WHO, Medicines Reimbursement Policies in Europe

此外，德国还采取了一系列制度来促进仿制药的推广。对于已经过了专利期的药品，德国实施强制的仿制药替代，即在没有特别要求的情况下，药房将把医生处方中的药品替换为价格最低或接近最低的处方药。同时，其鼓励医生以国际非专利药品名称（International Non-proprietary Name, INN）开具处方，即以药品的有效成分而非商品名开具处方。

生物类似药比较特殊，为了促进生物类似药的使用，德国同样采取参考定价制度，即厂家自由定价，但是由于原研生物药和生物类似药相比通常不具备附加效益，所以医保报销价格为生物类似药中的最低价，患者使用原研生物药就意味着更高的自付比例。

在针对需求端的激励上，欧洲国家基本鼓励或至少不禁止生物类似药的转换（即增量患者可用，原先用原研生物药的存量患者也可以切换到生物类似药上）；除英国和比利时外（英国允许生物类似药之间的转换，但是要求生物药产品按品牌名开具处方，比利时不推荐按 INN 开具生物药处方），大部分国家都鼓励开具 INN 处方，有些国家如德国甚至是强制的。但是考虑到生物药的特殊性，2022 年起德国才通过法律允许药房直接进行生物类似药的替换，其他欧洲国家大多不允许这样做，或是要求药房在替换前咨询开具处方的医生。

此外，包括德国在内的部分国家有针对生物类似药的配额（例如根据德国最大的疾病基金之一“Techniker Krankenkasse”2018 年的合同，风湿病医生对依那西普生物仿制药处方率为 60%，对英夫利西单抗和利妥昔单抗输液生物仿制药的处方率为 80%）³²。

同时，EMA 本身就很鼓励各国推广生物类似药的使用。原研生物药上市后拥有 8 年的数据保护期，但是如果这一独占到期，EMA 就会以较快的速度批准生物类似药，另外生物类似药申报所需的

32 Voglar, S. et al., Policies to Encourage the Use of Biosimilars in European Countries and Their Potential Impact on Pharmaceutical Expenditure

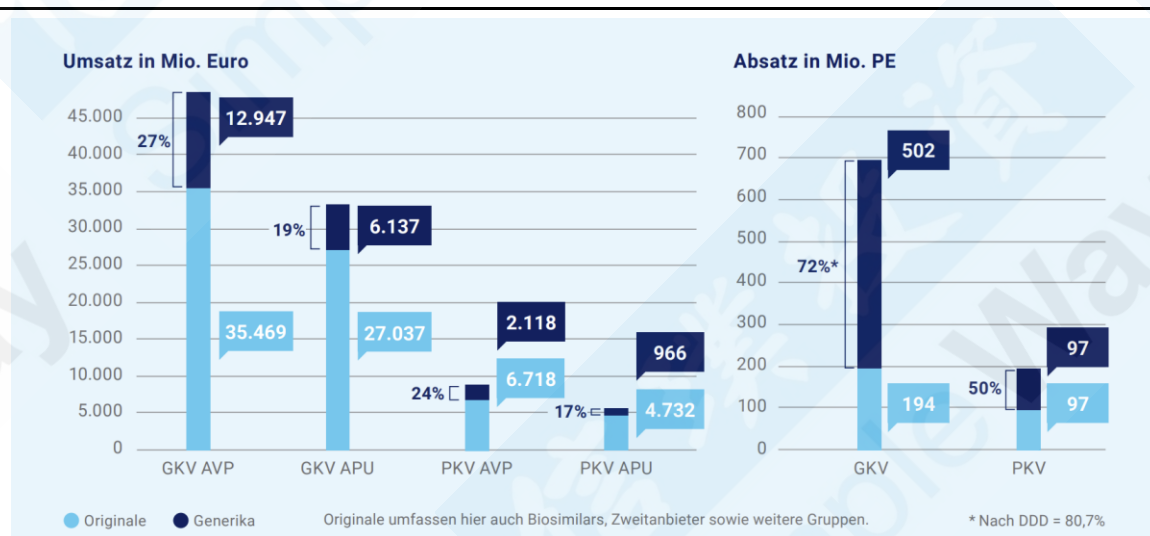
实验也比较简便（证明等效性和安全性）。2006 年欧洲批准了第一款生物类似药（生长激素），截至 2023 年 3 月，EMA 已经批准了 100 个生物类似药³³，这一数目要远多于美国和日本。当然，EMA 批准后各国会各自评估生物类似药情况并决定其是否在国内上市。

在欧盟整体和各国自身的推动下，生物类似药在欧洲的发展速度最快。以阿达木单抗为例，EMA 在 2018 年 10 月批了四款修美乐的生物类似药，其中最主要的是 Amgen 的 Amgevita 和 Biogen 的 Imraldi，前者在德国市场相较修美乐降价 18%，后者 40%。在英国，生物类似药获批仅仅 6 个月后就 有 63% 的患者切换到了生物类似药；2019 年 10 月，Imraldi 和 Amgevita 分别占到了 15.6%，13.4% 的德国市场阿达木单抗市场份额，修美乐只占到 50%；在德国和英国之外的欧洲国家，获批 1 年后生物类似药的份额大约是 35%³⁴。作为对比，通过有偿支付协议等方式，修美乐在美国要更晚受到生物类似药的冲击，并因此多当了几年全球药王。

3.4. 药价中的利益拆分

3.2. 和 3.3. 节中提到的药企自主定价指的都是药企提供价格或出厂价 (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers, 下文简称 APU)，这一价格加上批发附加费用、药店附加费用等形成药店开发票的销售价格 (Apothekenverkaufspreis, 下文简称 AVP)。

图 26：2020 年德国医疗保险报销情况（百万欧元）



数据来源：B. A. H., Der Arzneimittelmarkt in Deutschland

根据德国药企协会的数据，2020 年通过 GKV 报销的门诊药品中，72% 是仿制药，以 AVP 计算，这部分仿制药销售额为 129.47 亿欧元，占 27%；以 APU 计算，这部分仿制药销售额为 61.37 亿欧元，占 19%。专利药以三成的处方数量占比创造了超过七成的销售额，这从另一个侧面说明专利药仍然有较高溢价。此外，定义 $(AVP/APU-1)$ 为加价率，通过 GKV 报销的药品中仿制药加价率达 110%，

33 EMA, <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>

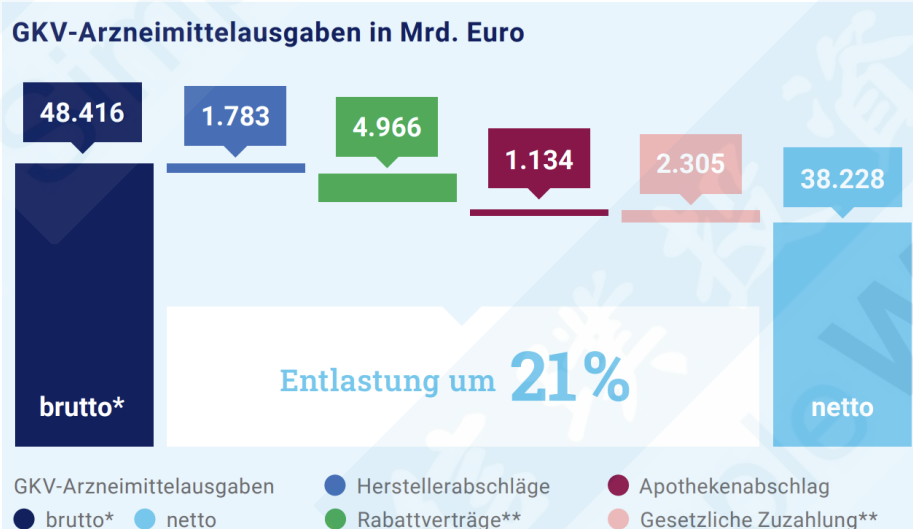
34 Coghlan, J. et al., Overview of Humira® biosimilars: current European landscape and future implications

专利药为 31%，这说明仿制药从出厂到销售给患者，其中间部分的价格加成比专利药更多。

接下来拆分药品价格的加成部分，即 AVP-APU。这块价格中，有一部分（一般是 APU 的 3.15% 加上 0.7 欧元的固定费用）将以批发附加费的形式由批发商获得，一部分通过药店附加费和用于促进紧急服务提供的药店额外费用由药店获得，一部分以增值税的形式由国家获得（德国目前的增值税率是 19%，在计算批发附加费和药店附加费的毛价格上征收）。批发商、药店和国家收到的这三部分，加上药店收到的 APU 一起构成了最后的药品销售价格即 AVP。

不过，即使不考虑参考定价制度的影响，AVP 也不是最终 SHI 报销的金额。德国规定药企要向 GKV 支付法定回扣，新上市专利药按药价的 7% 扣减，非专利药则是 6%；非专利药还有一项小于等于 10% 的附加折扣。除法定回扣外，药企可以根据自身情况向 GKV 支付其他折扣，药店也需要给 GKV 支付一定折扣。此外，SHI 最终报销的金额还要减去个人自付费用。以 2020 年为例，总计 484.16 亿欧元的 AVP 减去 17.83 亿元的药企法定回扣、49.66 亿欧元的药企折扣、11.34 亿欧元的药店折扣和 23.05 亿欧元的个人自付部分得到 SHI 的净支付额 382.28 亿欧元，这相比 AVP 减少了大约 21%。注意到这一净支付额与图 26 中的 GKV APU331.74 亿欧元仍由约 50 亿欧元的差距，这主要是药企向药房支付的费用，即进销价差。套用日本部分的概念，我们可以计算德国的乖离率约为 15%。

图 27：2020 年德国 GKV 医疗保险报销费用拆分（百万欧元）



数据来源：B. A. H., Der Arzneimittelmarkt in Deutschland

3.5. 小结

德国的政府部门和医保基金在药品价格的形成中发挥了重要作用，由于《增强药品提供法案》的规定，G-BA 和 GKV 联合控制住门诊部门的药品价格也就顺便控制住了住院部门的药品价格。

纵观专利药价格的确定过程，市场准入由 EMA 完成，G-BA 负责发起专利药在德国国内的定价流程，同时评估药品的附加效益，但并不参与后续的价格形成流程，评估结果仅供谈判参考，其主要起到筛选具有附加效益药品的作用。对药价的谈判在供方药企和需方 GKV 之间直接进行，但是考

考虑到法定医疗保险是支付方最重要的角色，GKV 在谈判中有更强的话语权。如果某药品被评估为没有附加效益，或是仲裁结果不利于药企，其只能选择暂时退出德国市场。

在德国，专利药价格确定很大程度上仍然是一个黑箱。G-BA 针对药品附加效益没有明确的评估标准，对 ACT 的选择可能与 EMA 在市场准入或其他临床试验中的选择不同；附加效益评级与药品价格的变化没有明确相关性；药企与 GKV 的谈判过程以及谈判失败后的仲裁过程也都不甚透明。但是从结果来看，无论是有附加效益药品和 ACT 的价格对比，还是专利药和仿制药的量价关系都表明真正具备附加效益的专利药在德国仍然能享受不低的溢价。

相比之下，不具备附加效益的药品在德国生存环境非常恶劣。由于患者需要支付药价与仿制药价格之间的差额，德国依靠参考定价制度和患者自付机制让患者用脚投票，配合强制仿制药替代和鼓励非专利药品名处方，淘汰掉高价而低效的 Me-too 甚至 Me-worse 药物，也推动了仿制药的使用。

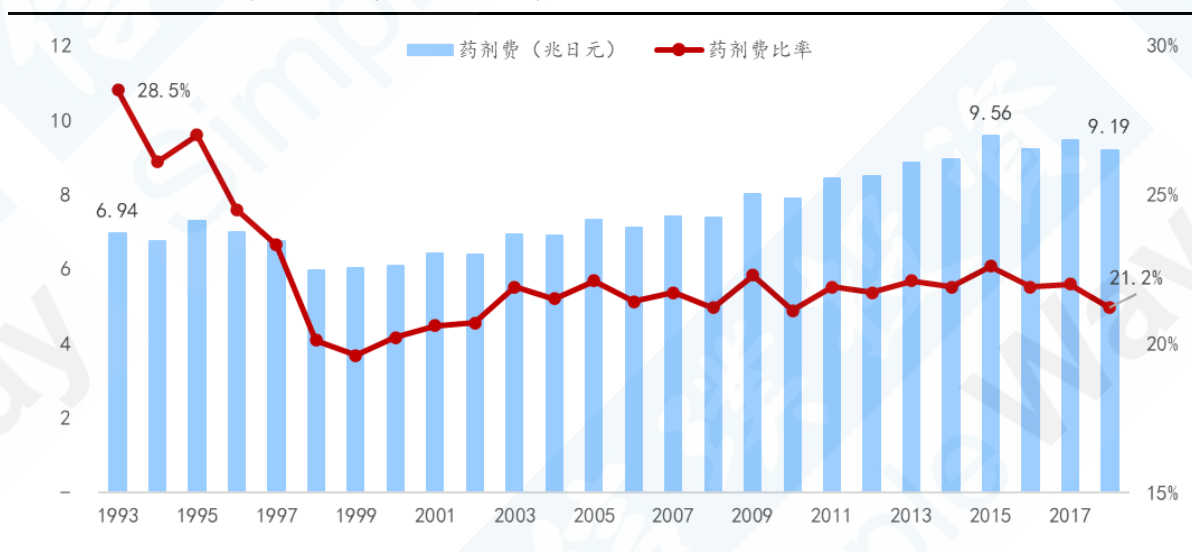
不过，德国门诊药品的加价率非常高，除了药企支付的各类折扣，也可能与医药分开有关。药店在最后的蛋糕中往往能切到较大一部分，这在药价低（即药企获得部分小）的仿制药上更为明显，这与我们在日本部分的结论是一致的。住院用药有医院招标协商，带量采购，没有中间商赚差价，价格反而可能更低一些。

4. 总结

日本和德国都是社会保险占主导地位的国家，政府都在药品报销价格的确定中占主导地位。然而药价的形成机制中涉及较多的利益相关方，药企希望药品有更高的销售额，并通过大单品带来的现金流支持后续产品的开发；政府自身则关心患者的利益，包括是否能看得起病、是否能治好病，以及医疗保险的收支平衡，因此药品定价政策很大程度上是一种在医药行业创新性和支付系统可持续性之间权衡的艺术。

为了达到这一目标，日德两国都试图通过机制设计赋予真正有效益的创新药品一定溢价。在德国，专利药品是否具备附加效益会影响其定价和报销模式；在日本，新药定价过程中具有创新性或市场性的药品能够获得溢价，研发能力强的药企也能在药品上市后得到一定补偿。然而，衡量创新性很大程度上是一个黑箱过程，无论是附加效益还是创新性的评判虽有一些定性规定，但更大的自主权仍在政府手中。就日本而言，似乎其对创新性的评判更为严苛，同时还对药企申报的透明度提出要求，压低了原研药的价格，并由此控制住了其他药品的价格。在这样的努力下，日本将药剂费占医疗费用的比例控制在了22%左右，药剂费的增长趋势也有所缓和。

图 28：1993-2018 年日本药剂费及其占医疗费用比例



数据来源：厚生劳动省

此外，仿制药也是控制药剂费，降低药占比的重要抓手。日本本世纪以来在仿制药替代上进步很大，但是在绝对水平上和不少成熟市场仍有差距，这是多种机制综合影响的结果。在日本，原研药受到偏长的专利期和独占期的双重保护，同时还可以通过不同适应症、不同剂型贯序推出而构建“专利丛林”及“再审查丛林”；即使专利和独占都到期，仿制药的降价相对温和，原研药企还可以通过授权仿制药来缓解份额的损失，后者对一般的仿制药企可能是不利的。相比之下，德国通过完全的医药分开，医生开具一般名处方而药房实行仿制药强制替换实现了更充分的仿制药替代。

最后，日德两国的药价形成机制也能为我们对其他国家的政策研判提供一定启发：

在日德两国的例子中，支付方类型比较单一，政府更注重医保治理和医疗控费会影响药企的利

益。政府参与药品价格谈判，同时掌握创新性等评判标准的话语权，药企被迫接受更低的价格，或者支付更多的回扣，作出更多让步。政府同时还能通过集中采购、量价挂钩等多种手段压降药品价格，日本的规模扩大再算定是一个很典型的例子，卖得越好降价越多是一种简单粗暴却又行之有效的思路，但是这对大单品的出现和药企的发展都是不利的；效能变化再算定则阻碍药品上市后通过适应症扩展放量，药企需要在更快上市和更大适应症中作出权衡。

无论是在日本还是德国，药房等终端部门话语权很强。特别是在日本，即使厚劳省只给了 2% 的调整幅度，并推行了多轮以进价为基础的药价调整，进销价差依然维持在 8% 左右，在一些竞争比较激烈的药物上尤其如此，这说明药品降价的很大一部分压力还是会被传导到药企。信璞投资 3 月 21 日发布的报告《IRA 阴影下的美国医药行业投资》中提到，面对《通胀削减法案》赋予联邦政府下场与药企谈判原研药价等带来的冲击，“高度区域垄断的保险公司+药品福利管理组织更有可能在与药企的博弈中取得胜利”，日本的例子或许能帮助我们更好理解这种“两头受气”的局面。