

罕见病治疗国内外的研究现状

Research status in treatment of rare diseases

冀希炜¹, 梁家彬¹, 季双敏²

(1. 北京大学第一医院临床药理研究所, 北京 100191; 2. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022)

JI Xi - wei¹, LIANG Jia - bin¹,
JI Shuang - min²

(1. Institute of Clinical Pharmacology, Peking University First Hospital, Beijing 100191, China; 2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

摘要: 罕见病作为一组发病率低、病情重、诊断治疗复杂的疾病,是现代医学亟需攻破的难题之一。近年来,我国在罕见病研究、治疗与立法方面都取得了长足的进步,但与欧美等国相比,在罕见病治疗用药(孤儿药)的研发、政策法规完善、患者权益保障等方面仍存在较大差距。本文将对国内外罕见病及孤儿研究进展、相关政策法规等进行综述,以期为我国罕见病的防治提供参考。

关键词: 罕见病; 孤儿药; 法律法规

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.03.032

中图分类号: R97 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2019)03-0305-04

Abstract: As a group of diseases with the characters of low morbidity, serious condition, as well as difficult to diagnosis and treat, rare diseases are one of the challenges needed to be overcome. In recent years, China has made great progress in the research, treatment and legislation of rare diseases. However, there is still a huge gap between China and other countries or regions, such as Europe and America, in the aspects of orphan drugs research and development, the perfect policy and regulations, and the protection of the patients' rights and interests. In this article, we will review the progress of research on rare diseases and orphans, and relevant policies and regulations at home and abroad, hoping to provide a reference for improving the prevention and control of rare disease in China.

Key words: rare disease; orphan drug; laws and regulation

目前全球罕见病约有 6000~8000 种,大约 3.5 亿人受其影响。罕见病大多由特异性的基因突变引起,通常具有下列特点:①单一病种发生率低,患者人数占比小;②遗传为主,约 80% 的罕见病为遗传引起,60% 为儿童发病;③病情严重,约 90% 的罕见病为严重疾病,30% 患者的寿命不到 5 年;④诊断困难,超过 30% 患者要经过 5~10 名医师诊断,确诊周期可长达 5~30 年^[1];⑤误诊率高,可达 44%,规范治疗率仅为 25%;⑥可治性低,仅有 5% 的罕见病具有切实有效的治疗措施,不到 1% 的有药可治。罕见病给患者乃至整个社会都造成了沉重负担,是现代医药学亟需攻破的重点领域之一。本文将对国内外罕见病及孤儿研究进展、相关政策法规等进行综述,以期为我国罕见病的防治提供参考。

1 各国罕见病的定义与种类

按照世界卫生组织(WHO)的标准,罕见病被定义为患病人数占人口总数 0.65‰~1.00‰ 的单种疾病或病变。目前根据国际疾病分

收稿日期: 2018-10-25

修回日期: 2018-12-12

作者简介: 冀希炜(1984-),男,助理研究员,主要从事药代动力学的相关研究

通信作者: 季双敏,审评员助理

MP: 18910312766

E-mail: shinyjsm@163.com

类法-10(ICD-10),以疾病的症状及发生机制可将罕见病临床分类为18大类,如遗传性先天性代谢缺陷(ICD-10-E)、神经系统发育及功能异常(ICD-10-G)以及先天性畸形和染色体异常(ICD-10-E)等。而在ICD-11中,将采用主要以病因分类的新方法对罕见病进行区分。

由于发病率和患病率极低,各国对罕见病的定义也不尽相同,大都通过流行病学标准、疾病严重程度、孤儿药经济学标准来给出定义。美国:患者人数少于20万的疾病^[2];欧盟:患病率低于1/2000的疾病^[3];日本:患病人数少于5万(或患病率 $<1/2500$)的疾病;澳大利亚:患病人数少于2000例的疾病;韩国:患者人数少于2万的疾病;新西兰:患病率低于1/2000的疾病;加拿大:患病率低于1/2000的疾病;中国台湾地区:患病率低于1/1000的疾病。而我国至今对其尚无法律界定。中华医学会于2011年曾对中国罕见病作出定义,即成人患病率 $<1/50$ 万,新生儿发病率 $<0.1\%$ 的遗传病可视为罕见病^[4]。

2 罕见病治疗与孤儿药研发进展

罕见病的治疗受到多方面因素的影响,需要包括快速诊断技术、相关临床研究以及创新药物研发生产等各个领域的综合发展。

2.1 罕见病治疗

多数罕见病为遗传性疾病,采用常规治疗方法无法得到根治。随着精准医学的发展,靶向精准治疗为罕见病提供了一种理想的诊疗模式^[5]。精准医学是通过基因组、微生物组、暴露组等多层次信息来实现对患者的个性化治疗^[6],其中基因组及相关系列技术的使用尤为广泛。

以二代测序技术(SGS)和染色体基因芯片为代表的高通量基因组检测技术被应用于遗传性罕见病的分子诊断,为罕见病的早期确诊提供了可靠的技术平台^[7-8]。

近年来,通过基因置换或增补、基因可调控表达以及基因编辑等技术所进行的基因治疗,在针对罕见病发病机制的治疗中发挥了积极的作用,诸如地中海贫血症和镰刀型贫血在内的单基因突变导致的罕见血液系统疾病^[9]、囊性纤维化^[10]、恶性肿瘤及艾滋病等采用基因治疗都取得了不错的效果。

干细胞技术也逐渐成为了治疗多种罕见病的手段之一。例如,造血干细胞移植(HSCT)就为恶性血液病的治疗提供了一条可行的途径^[11-12]。

此外,通过借鉴中医药及采取中西医结合的方法治疗罕见病是我国治疗罕见病的一项独特优势,并已

取得了一定的效果^[13]。

2.2 孤儿药研发进展

孤儿药是指用于预防、治疗及诊断罕见病或罕见状态的诊断试剂、疫苗、药物及医疗器械等。由于世界各国孤儿药的发展水平各异,对其的界定标准也难以一致。美国和日本的孤儿药涵盖了药物、生物制品、医用食品以及医疗器材;而欧盟、澳大利亚的孤儿药品种范围有药品和生物制品,但不包括医疗器械、食品与营养补充剂。目前,我国还未正式对孤儿药进行定义。孤儿药的界定通常要满足几个条件:①目标患者较少;②用于治疗危重疾病;③易开发成功等。某些单基因罕见病的发病机制较明确,靶点易选定,孤儿药的研发成功率相对较高。由于患者少,另外出于人道因素,使孤儿药临床试验可考虑适当减免,也更易列入医保,其开发进程也因而加快。目前常见的孤儿药主要是针对一些普通肿瘤或血液病的亚型。目前世界最畅销的10大孤儿药(如利妥昔单抗、来那度胺、依库珠单抗等)就是用于治疗此类疾病的,美国批准的孤儿药其中30%~40%也为抗肿瘤药物。

孤儿药具有研发成功率高,临床试验周期短,成本低,审批快,市场价格高的优势,能够有效弥补了目标患者少的缺陷,为药品企业带来了丰厚的回报。此外,由于迄今大部分罕见病尚无有效的治疗药物,且需求急迫,因而孤儿药的开发空间大,市场竞争小。以上孤儿药的诸多优点激发了药品研发企业的积极性。先做孤儿药,再扩展适应证,已逐渐成为当前欧美大型制药企业研发药物的重要发展策略之一。因此,近年来发达国家的孤儿药审批数量逐年随之增加。据估算,到2020年孤儿药的全球销售额将达到1780亿美元,具有巨大的市场前景^[14]。而我国罕见病药物仍依赖进口较多,孤儿药的可及性相对较低^[15]。

我国的孤儿药物发展仍处于起步阶段,应及时追踪研究国内还没有上市的国外孤儿药产品,并大力支持针对临床患者相对较多,危害严重且缺乏有效治疗手段的罕见病的孤儿药种类研发。另外,与罕见病关联的诊断试剂对孤儿药研发非常重要,应在研制孤儿药的同时匹配开发。生物标记物因其对于药物作用的应答即可被制成诊断试剂,同时其又能为遗传基因缺陷引起的罕见病提供有效的早期替代治疗终点,也应给予关注。

3 国内外罕见病相关政策法规及实施

3.1 我国罕见病相关政策法规

早在1999年,我国《药品注册管理办法》中就已

提及罕见病和孤儿药,但至今仍未对其进行明确的法律界定。随着医疗水平的不断提高与法律法规的不断完善,我国在罕见病和孤儿药的研究与政策立法方面也获得了一些发展。

2016年9月,中国罕见病发展中心(CORD)出台了《中国罕见病参考名录》,共收录147个病种,并启动了国内罕见病患者登记项目。2017年10月,中共中央办公厅及国务院办公厅发布了《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》^[16],提出支持罕见病治疗药品(孤儿药)、医疗器械的研发,包括允许罕见病治疗药品、医疗器械注册申请人申请减少临床试验病例数或免做临床试验,对在境外已批准上市的罕见病治疗药品、医疗器械可附带条件批准在国内上市。科技部“十三五”国家重点研发计划“精准医学研究重点专项”相继开展了“罕见病临床队列研究”和“中国人群重要罕见病的精准诊疗技术与临床规范研究”等科研项目,随后我国开启了首次全国性罕见病注册登记研究。2018年5月,国家卫生健康委员会等五部委联合制定的《第一批罕见病目录》正式发布,共包含121种罕见病种。虽然此目录所列疾病种类有限,对于未囊括在内的罕见病的界定仍需参考其他发达国家的标准,但其出台仍为开展罕见病的筛查、诊断和防治,以及相关孤儿药研发以及社保、医疗救助等政策的制定提供了依据。

在孤儿药方面,目前国内尚未出台专门的孤儿药立法与管理规定。但近些年,医药相关部门也陆续推出了一些鼓励药品企业研发、生产孤儿药的政策。《药品注册管理办法》中指出,治疗艾滋病、恶性肿瘤、罕见病等疾病并且临床治疗优势明显的新药,国家食品药品监督管理局实行特殊审批。孤儿药在申请临床试验时可提出减免临床试验的申请。《新药注册特殊审批管理规定》中规定,孤儿药的注册申请将被纳入到特殊审批范围内,其在注册申请时可享受包括单独设立通道优先审评审批、多途径动态补充资料、多渠道沟通交流及审批时间缩短等特殊审批政策。国家食品药品监督管理局刊发的《关于深化药品审评审批改革进一步鼓励药物创新的意见》与《关于药品注册审评审批若干政策的公告》等文件中也有对孤儿药进行优先审批的内容。例如,《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》中提出,为提升罕见病患者用药品医疗器械可及性,支持罕见病治疗药品及医疗器械的研发,对境外已批准上市的相关药品医疗器械,可附带条件批准上市。国家卫生健康委员会和国家食品药品监督管理局于2018年

5月发布的《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》中对于在国外已上市的防治严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病以及罕见病药品经注册申请人研究分析认为不存在种族差异的,可提交国外临床试验数据直接申报药品上市注册申请。国务院《药品安全“十二五”规划》中也有“鼓励罕见病用药和儿童适宜剂型的研发”的表述。此外,国家卫计委也于2015年12月成立了“国家级罕见病诊疗和保障专家委员会”来为罕见病的诊断和治疗提出意见与建议。

3.2 国外罕见病相关政策法规及所带来的启示

为了规范和支持孤儿药的研发,美国、澳大利亚、日本和欧盟等发达国家及地区都先后建立了专门的孤儿药认证及管理部门,并形成了完备的孤儿药政策、法律法规体系。美国于1983年率先颁布了《孤儿药法案》(ODA),首次在世界上定义了孤儿药这一概念,并于同年成立罕见疾病组织(NORD)。此后,美国又分别于2011年及2013年对ODA进行了修订。而新加坡于1991年,日本于1993年,澳大利亚于1998年,欧盟于1999年都相继出台并实施了治疗罕见病的用药政策。作为药品监管机构,美国食品药品监督管理局(FDA)专门设立了孤儿药研发办公室(OOPD)来负责孤儿药的评估及认证工作。随后,《罕见病法案》(RDA)、《处方药使用费用法V》(PDUFAV)以及“医疗创新发展计划”的推出,以及NIH罕见病研究办公室(ORDR)的成立都成功推动了美国罕见病的研究及孤儿药的开发。与美国类似,欧盟的《孤儿药管理法规》和日本的药事法中都规定了孤儿药的界定标准及相应管理政策。欧盟成立了罕见病专家委员会(EUCERD),欧洲药品管理局(EMA)也专门设立了孤儿药委员会(COMP)负责孤儿药的认证与评估;而日本的孤儿药认定及评估主要由厚生劳动省负责,医药品医疗器械综合机构和日本医药研究所参与相关事宜。

美国ODA制定的主要目的是促进孤儿药的开发,以确保罕见病患者和普通疾病患者一样有相似质量的药物可以使用。其鼓励政策主要包括:免除新药申请费,药物研发经费支持与退税优惠(临床研究和测试费用享受50%的税收抵免),拥有快速通道、优先评审、加速审批资格,减免临床试验,享受罕见病药保护和市场排他性(7年市场独占期)等权利。此外,商业医疗保险不得拒绝接收罕见病患者投保,这也使得孤儿药易于纳入医保。但ODA也并不完善,例如法案中就没有为罕见病药的安全性和有效性制定不同的监管标准。对罕见病及孤儿药信息的管理,美国也

建立了相应制度: FDA 为孤儿药生产提供信息与指导; 国家罕见药及罕见病信息中心(NICODARD) 向医疗机构和患者提供所需的孤儿药信息, NORD 通过信息网络为患者和医护人员提供各类罕见病的相关信息。

为了避免药品企业利用政策法规的漏洞拓宽其产品市场并牟取暴利, 欧美等发达国家对孤儿药也制定了一系列的限制政策: 药品企业在申请孤儿药认证时还需提交药物的研发计划、药代动力学及毒理学研究资料及临床上优于已上市药品或现有疗法的科学依据等材料; 对药品市场独占权的限制以避免孤儿药供应不足, 推动药物创新; 限制孤儿药价格并对药企销售利润进行监管。

在国际合作方面, EMA 和美国 FDA 分享彼此监管方法的经验及最佳实践, 在文件草案、孤儿药开发中的政策以及支持药物开发决策科学依据等领域开展了详细的信息交流。

在罕见病患者的保障制度方面, 澳大利亚的全民医疗保障体系获得了不错的成果。该体系以药物福利计划(PBS) 为主体, 通过政府 PBS 所列药品的资助来保障患者的基本用药。此外, 澳大利亚政府还通过了救生药物计划(LSDP) 专门为罕见病患者提供免费用药。

对比欧美日等发达国家在罕见病及孤儿药领域相关政策法规的制定、完善与实施方面, 我国仍需努力追赶以弥补差距, 可从以下几个方面考虑:

①应尽快从法律上明确罕见病和孤儿药的范围与具体认定标准; ②应制定孤儿药研发的激励政策与价格监管制度; ③设立专门的孤儿药认证和审批机构, 并推动类似罕见病专家委员会、孤儿药评审委员会等组织的建立; ④建立完善罕见病的保障服务政策与体系; 此外还需要积极开展国际间的交流与合作。

4 讨论

由于罕见病的临床复杂性和多样性, 孤儿药开发面临诸多挑战。我国的药品创新处于起步阶段, 对于孤儿药的研发应当给予相当的重视, 尤其是对于在我国患者人数相对较多的罕见病治疗领域。结合我国人口多、地域广、发展快的现状, 未来在罕见病研究与防治的多个领域需要凸显“中国特色”: ①孤儿药方面: 制定研发策略, 鼓励医药企业的研发创新, 推动国际合作与交流; 促进中医药在罕见病领域的应用; 建立合理的孤儿药纳入医保筛选制度。②临床研究与防治方面: 开展罕见病的流行病学调查, 建设相应数

据库并健全罕见病目录, 完善三级预防体系; 加强罕见病的研究及科研医疗人才培养, 提高临床诊断治疗水平。③患者方面: 推动罕见病患者的关怀, 健全对其的救助体系; 扩大罕见病医保的覆盖率, 完善相关医疗保险制度等。

参考文献:

- [1] 谷景亮, 鲁艳芹, 段永璇, 等. 从人文视角关注我国罕见病政策制定[J]. 卫生软科学, 2013, 27(4): 193-195.
- [2] FDA. Designating an Orphan Product: Drugs and Biological Products [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2017-01-23 [2018-09-10]. <http://www.fda.gov/for industry/developing products for rare diseases conditions/how to apply for orphan product designation/default.htm>.
- [3] FRANCO P. Orphan drugs: the regulatory environment [J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(3-4): 163-172.
- [4] 马端, 李定国, 张学, 贺林. 中国罕见病防治的机遇与挑战[J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(2): 81-82.
- [5] COLLINS F S, VARMUS H. A new initiative on precision medicine [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 793-795.
- [6] KLONOFF D C. Precision medicine for managing diabetes [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2014, 9(1): 3-7.
- [7] ASHLEY E A. Towards precision medicine [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(9): 507-522.
- [8] 马玉楠. 艾滋病检测的进展与我国的现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 17(2): 154-160.
- [9] BENDER E. Gene therapy: Industrial strength [J]. *Nature*, 2016, 537(7619): S57-S59.
- [10] MITOMO K, GRIESENBACH U, INOUE M, et al. Toward gene therapy for cystic fibrosis using a lentivirus pseudotyped with sendai virus envelopes [J]. *Molecular Therapy*, 2010, 18(6): 1173-1182.
- [11] BUTLER M G, MENITOVE J E. Umbilical cord blood banking: an update [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(8): 669-676.
- [12] WORTH A J, BOOTH C, VEYS P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency [J]. *Curr Opin Hematol*, 2013, 20(6): 501-508.
- [13] 刘颖, 董振华. 柴胡桂枝汤加减治疗 SAPHO 综合征 2 例 [J]. 环球中医药, 2012, 5(1): 60-62.
- [14] MARIZ S, REESE J H, WESTERMARK K, et al. Worldwide collaboration for orphan drug designation [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 5(6): 440-441.
- [15] GONG S, WANG Y, PAN X, et al. The availability and affordability of orphan drugs for rare diseases in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 20.
- [16] 中共中央办公厅, 国务院办公厅. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》[EB/OL]. 北京: 中共中央办公厅、国务院办公厅, 2017-10-08 [2018-07-15]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm.

(本文编辑 戴荣源)