

罕见病药物的临床审评:挑战与思考

刘丽华,赵建中,谢松梅,王 雪,王 涛*



王 涛,医学博士,研究员,中国药学会临床评价委员会副主任委员。曾历任外科住院医师、主治医师和副主任医师。现为国家药品监督管理局药品审评中心首席审评员,兼化药临床二部部长。负责人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)有效性系列指导原则,参与ICH 有效性相关指导原则的落地转化工作,同时作为ICH E(R1)的专家工作组(EWG)成员,参与其指导原则的修订工作,作为国内专家组成员,参与ICH E17指导原则的制定和转化工作。在国家药品监督管理局指导下,主导建立监管机构内的临床试验期间药物警戒体系,以及药品注册相关的合规审查体系。主要负责临床试验技术审评和管理,主导起草并发布了10余项临床试验指导原则,发表与临床试验相关文章10余篇。

[摘要] 罕见病药物一直是药物研发中的薄弱环节,许多国家对罕见病药物的研发、上市均给予积极鼓励的政策,促进了罕见病药物的发展。近年来,为缓解中国罕见病药物缺乏现状,满足临床迫切需求,国家出台了一系列政策鼓励罕见病药物的研发。目前有大量的罕见病药物在中国申请进行临床试验或提出上市申请,对临床审评带来了新的挑战。本文对罕见病药物审评工作中遇到的问题进行梳理,并参考美国罕见病药物研发的技术标准对相关问题进行探讨,以期为中国罕见病药物研发、评价提供新的思路。

[关键词] 罕见病;临床试验;临床审评

[中图分类号] R954.4;R969.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1674-0440(2019)09-0673-06

DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2019.09.005

Clinical evaluation of drugs for rare diseases: challenges and considerations

LIU Li-hua, ZHAO Jian-zhong, Xie Song-mei, WANG Xue, WANG Tao*

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Drugs for rare diseases have always been the weakpoints in drug research. The governments of many countries have actively encouraged with the policy support the development of drugs for rare diseases, which has greatly promoted the development of related drugs. To solve the drug shortage for rare diseases and meet the urgent clinical demands in China, Chinese government has issued a series of policies to encourage the research of drugs for rare diseases and there are a large number of drugs being applied for clinical trials or new drug approvals for rare diseases now in China. This has brought new challenges to the clinical evaluation. This paper summarizes the problems encountered in the review of drugs for rare diseases, and discusses these issues referring to the related American technical standards in or-

作者简介:刘丽华,女,博士,研究方向:药品技术审评,E-mail:liulihua@cde.org.cn

作者单位:100022,北京,国家药品监督管理局药品审评中心(刘丽华,赵建中,谢松梅,王 雪,王 涛)

*通讯作者:王 涛,男,博士,研究员,研究方向:药品技术审评和管理,E-mail:wangtao@cde.org.cn

der to provide referential ideas for the research and evaluation of the drugs for rare diseases in China.

[Key words] rare disease; clinical trial; clinical evaluation

罕见病为患病率极低的疾病,常为慢性严重疾病,多数会危及生命。由于患病率低、医学研究相对较少、研究投入产出经济获益低等原因,罕见病药物一直以来是药学发展的薄弱环节。为促进罕见病药物的研发,各国相继出台了一系列法律法规和优惠政策,收到了良好的效果,极大地促进了罕见病药物的发展^[1]。

1 美国与中国罕见病药物政策

1.1 美国罕见病药物政策

美国于1983年颁布了《孤儿药法案》,是世界上第1个为罕见病药物立法的国家,《孤儿药法案》为罕见病药物研发构建了法律保障。该法案和其相关法规在新药研发阶段、上市申请以及上市后等不同阶段给予了政策上的激励和保障^[2],具体包括国家财政直接资助有前景的罕见病药物在非临床研究、临床研究阶段的研发,减免相应税收;在注册审评阶段免除行政审评费用,制定合理的审批时限;在注册申请阶段,优先审评、快速通道、加速审批、突破性疗法等加快审批途径虽不是孤儿药所专有,但孤儿药却更易获得上述资格,大大缩短审评时间;上市后建立行政保护制度,授权孤儿药的拥有者获得一定期限的附加市场垄断权,并完善孤儿药的报销支付体系。这样一系列的举措促进了罕见病药物的研发。

目前《孤儿药法案》经过不断完善修订,以及相应配套法规的出台,美国罕见病药物是在日趋完善的法律体系下进行研发、注册审批和上市后监管。另外在促进罕见病药物发展的法律框架内,多个部门(如卫生健康、药品监管和医疗保险等)协同发挥重要作用。

1.2 中国罕见病药物研发鼓励性政策

2015年8月,国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发[2015]44号)明确对罕见病治疗药物要加快审评审批。

2016年2月,原国家食品药品监督管理总局发布《关于解决药品注册申请积压实行优先审评审批的意见》(食药监药化管[2016]19号),明确对治疗罕见病的药品注册申请予以优先审评审批,并允许在申报临床试验时即可提出减少临床试验病例数

或免去临床试验的申请。

2017年10月中共中央办公厅、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》(厅字[2017]42号),明确支持罕见病治疗药物研发,由原国家卫生计生委或由其委托有关行业协(学)会公布罕见病目录,建立罕见病患者登记制度。对境外已批准上市的罕见病治疗药品,可附带条件批准上市。

2018年5月,国家卫生健康委员会、科技部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局等五部门联合发布《第一批罕见病目录》。

2018年5月,国家药品监督管理局与国家卫生健康委员会联合发布《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》(2018年第23号),进一步明确对罕见病治疗药物,药品审评中心建立与申请人之间的沟通交流机制,加强对药品研发的指导,对纳入优先审评审批范围的注册申请,审评、检查、审批等各环节优先配置资源,加快审评审批。对于境外已上市的防治严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病以及罕见病药品,进口药品注册申请人经研究认为不存在人种差异的,可提交境外取得的临床试验数据直接申报药品上市注册申请。对于本公告发布前已受理并提出减免临床试验的上述进口药品临床试验申请,符合《药品注册管理办法》及相关文件要求的,可直接批准进口。

2018年11月,国家药品监督管理局药品审评中心发布《关于发布第一批临床急需境外新药名单的通知》,其中大多数为罕见病药物。

2019年5月,国家药品监督管理局药品审评中心发布《关于发布第二批临床急需境外新药名单的通知》,其中大多数为罕见病药物。

从以上系列政策可见,在鼓励和支持罕见病药物研发和上市方面,政策的制定越来越细致。多个部门协作出台了具体的罕见病目录和临床急需境外新药名单,除对罕见病药物予以优先审评外,纳入临床急需品种的罕见病药物在3个月内审结。可提交罕见病药物境外临床试验数据直接申报上市。另外对申报的条件以及审评审批的流程、各环节协调等作出了详细的规定,具备可操作性,大大推动了中国罕见病药物的研发和进口上市。已有

多个罕见病药物有条件批准上市,如用于治疗脊髓性肌萎缩症的诺西那生钠(nusinersen sodium, Spinraza)注射液、治疗肌萎缩侧索硬化的依达拉奉(edaravone, Radicava)注射液、治疗多发性硬化的盐酸芬戈莫德胶囊(fingolimod hydrochloride, Gilenya)等,多个拟用于罕见病的药物临床试验获得批准。由于政策的利好和推动,目前还有大量罕见病药物在申报临床试验和上市阶段。但在促进罕见病药物发展方面,中国仍缺乏完善的法律体系,不同部门之间协同作用不充分,具体工作中仍然缺乏实施细则。在越来越多罕见病药物申报的形势下,也给审评工作带来了挑战,以下对罕见病药物审评工作中遇到的问题进行了总结。

2 罕见病、罕见病状态和孤儿药

2.1 罕见病的定义

目前美国、欧盟和日本对于罕见病都有明确的界定标准,如美国把影响人群<20万人的疾病称为罕见病。欧盟把患病率<1/2000的疾病称为罕见病。日本把影响人群<5万人的疾病称为罕见病。中国虽公布了《第一批罕见病目录》,其中包含了121种罕见疾病,但该文件并未给出制定该目录的具体依据。因此对于未包含在此目录中的疾病是否属于罕见病无明确的标准,仍需借鉴欧、美、日等发达国家的经验和标准。另一方面,数据是科学判定的依据,一种罕见病可能国内外患病率并不相同,罕见病的确定需结合中国的流行病学数据做出综合的判断,但目前中国缺乏罕见病流行病学相应的数据,因此疾病流行病学数据的收集和建立是急需完善的工作。各个国家和地区根据疾病流行病学差异设定了不同的患病率门槛。患病率的估算主要依赖于权威机构统计公布的流行病学数据、国家认可的罕见病患者登记平台所统计的信息^[3]。如这两方面信息均缺失时,可借鉴国外流行病学数据,但应注意该疾病国内外的差异和数据的可参考性。

2.2 罕见病状态的认定

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)给予了部分药物孤儿药的资格,是因为该药物用于治疗罕见病状态,其可能是常见病的一部分患者人群或部分临床类型。同时FDA推荐申办方对以下问题进行评估:①人为的亚集划分是否限制了药物治疗疾病? ②药物使亚集人群潜

在获益,是否有科学依据和临床证据证明该药物可使其余的人群或更大的亚集获益? 如不是,为什么? 这两个问题有助于申办方判断所选择的人群亚集或临床分型作为孤儿药申请是否合理^[4]。目前已有药物申报用于罕见病状态的治疗,是否将这一类人群视为罕见病人并参照罕见病药物进行评价尚未有标准,面临越来越多的药物申请,急需相关的标准和政策出台。

2.3 孤儿药

美国1983年颁布的《孤儿药法案》分别于2011年和2013年进行修订。其中指出,孤儿药是指用于预防、治疗或诊断在美国境内患病人数<20万的药物/生物制品^[4]。但并不是用于罕见病治疗的药物均可获得孤儿药资格的认定,药物目标人群患病人数<20万是基本条件,申办方需提供资料说明药物为新的活性物质并提供药效学数据,或虽为既往已批准的活性物质但与已上市药物相比显示出优越性,由FDA审评后授予孤儿药资格,获得孤儿药资格认定后才能获得系列政策福利。

中国目前尚无孤儿药的定义和孤儿药资格的认定。借鉴国外的经验,首先通过立法的形式,以适应证的患病率和新药的临床不可替代性作为判断的主要考核维度,是许多国家认定孤儿药身份的主要方式。由于罕见病种类较多,不同的疾病特点以及现有的治疗手段也并不相同,因此临床需求度和急需程度也各不相同,可考虑借鉴美国的经验,给予不同的政策福利。

3 罕见病药物临床审评的技术标准

中国同欧美发达国家一样并未为罕见病提供单独的监管标准,对于国内外均未上市的新分子实体,必须进行相应的临床前研究和临床研究,罕见病药物也同样要求获得安全有效性数据,应按药物研发的一般性要求和逻辑推进整个研发过程。罕见病药物的临床研究必须符合公认的科学原则。在开展临床研究前应具备对疾病良好的认识、充分的药理和毒理动物实验数据、明确的临床研究目的、终点指标、终点指标的评价方法,以及一切可获得的相关信息,并在此基础上进行临床研究方案的设计^[5]。与常见病相比,细致全面的研究方案对于罕见病更加重要。

3.1 罕见病的背景信息——自然史研究

实际上目前对大多数罕见病的认识都是非常

不足的,疾病自然史信息的缺乏增加了罕见病药物研发的难度,因此,开展疾病自然史研究可为罕见病药物研发提供丰富的信息。2019年3月美国FDA发布《Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development Guidance for Industry》,为疾病自然史研究提供指导^[6]。通过对疾病的全面了解,可帮助申办方设计并实施控制良好、持续时间足够的临床对照试验,以利于获得具有临床意义的证据支持新药的上市。自然史研究对新药的研发具有重要意义。

3.1.1 识别患者人群 一些罕见病具有明显的基因型和(或)表型异质性,不同的表型可能影响不同的器官系统,疾病的严重程度和恶化率也不尽相同。自然史研究可能会发现哨兵事件,或发现可预测疾病进展的生理变化。精心设计的自然史研究可能发现哪些患者亚组将从临床试验中获益。疾病不同亚型患者的症状、体征、患病率及进展模式等信息决定了临床试验的入排标准、治疗疾病的阶段、试验持续的时间、数据收集的频率和治疗的终点等临床试验的关键要素。

3.1.2 识别和开发评估临床结局的指标 自然史研究可用于评估新的或现有的临床结局指标发现疾病特定变化或进展模式发生变化的能力。自然史研究也可用于评估临床结局指标展现疾病的能力和评价临床结果的可重复性能力。FDA建议从具备专业知识的医师、患者、护理人员、管理组织和专家那里获得评估结果,以确保获得的临床结局评价是对疾病相关方面和重要的有效评估,并适合监管机构使用。

3.1.3 识别和开发生物标志物 自然史研究可识别和开发用于疾病诊断的生物标志物,也可用于预测疾病进程、预测治疗反应,或用于指导患者的选择或药物剂量的选择。经验证后,这些生物标志物可作为临床试验的终点或替代终点。

3.1.4 自然史研究数据的使用、外部对照研究设计 在某些情况下,来自自然史研究的数据和信息可能提供未经干预的外部对照组数据,用作研究中治疗组的比较对象,用于区分研究药物引起的患者结局与其他患者结局的差异。

3.2 罕见病药物临床试验设计

国际上公认的评价新药有效性和安全性的金标准为随机双盲对照临床研究,FDA要求一般需要有两项随机双盲对照临床研究来支持药物的获

批。但由于罕见病与常见病相比存在以下不同:①患病群体小,开展研究的机会有限且难以重复;②患病群体呈现高度的异质性;③疾病还未被充分的认识,诊断困难;④大多数疾病都是严重或危及生命的,存在巨大的医疗需求;⑤儿童患者高发;⑥缺乏公认的试验终点和评价方法。因此,各国监管机构在统一的监管标准前提下,在数据的种类和数量上灵活地进行科学评价^[7]。

推荐平行对照试验设计,可以是安慰剂对照、阳性对照、剂量对比等,在特殊情况下历史对照也是可以接受的。临床审评需根据目标适应证的疾病特点(患病率、严重程度、进展速度、临床结局)和现有的治疗手段以及药物本身的特点等综合后进行获益风险评价。如C型尼曼-匹克病是一种以细胞内脂质运输受损为特征的神经退行性疾病,以神经系统的症状为主要表现,如智力下降、运动障碍、言语不清、眼球的垂直运动麻痹等。由于该病非常罕见且尚无批准的药物,用于治疗该病的美格鲁特(miglustat, Zavesca)胶囊在欧洲上市时的关键临床试验为1项前瞻性开放性临床试验和2项回顾性试验。前瞻性开放性临床试验共纳入了41名受试者^[8]。亨廷顿舞蹈病是一种常染色体显性遗传的神经退行性疾病,目前尚无有效的治疗手段,丁苯那嗪(tetrabenazine, Xenazine)以孤儿药的身份在美国上市,上市时的关键性临床试验为2项,一项为随机、双盲、安慰剂对照多中心临床试验,共纳入84名受试者;另一项研究为开放性对照试验^[9]。同为罕见病的脊髓性肌萎缩症,是由于脊髓前角运动神经元退化引起的神经肌肉性疾病,用于治疗该病的诺西那生钠注射液在美国上市时给予了孤儿药资格,进行了2项随机、双盲双模拟、对照临床试验,样本量分别为121例和126例^[10]。

3.3 主要疗效终点

罕见病药物研发也需遵循药物研发的科学逻辑和规律,在此特别强调主要疗效终点的选择,选择合适的主要疗效终点对能否达到研究目的至关重要,研究终点包括患者结局的评价和在研究中对患者进行评价的时间。对于许多罕见病而言目前无公认合适的疗效终点。研究者应在研究早期考虑建立新的评估方法或改进现有的方法。

应在总体临床研发计划背景下选择每项研究的终点。早期的临床研究着重于安全性评价,同时有效评价药物药代动力学和药效学。后期临床研

究是要提供明确的疗效和安全性。临床结局评价通常是良好对照研究的终点。

另外对于罕见病来说,实际进行临床试验时可能需要纳入比常见病更为广泛的疾病分期(如疾病严重程度、并发症)或表型。与患有重度、晚期或快速进展型的患者相比,终点的有效性、灵敏度、可靠性或可判读性对早期或缓慢进展型患者可能有所不同。

3.4 样本量

罕见病临床试验的最小样本量并无具体的要求,根据临床试验数据情况(如全面性和质量)、受试者获益情况(临床结局或替代终点)、治疗的疗程、在上市批准后接受治疗的患者人群,以及对于治疗带来的风险的担忧等综合判定确立安全性和有效性所需的样本量。

4 罕见病药物上市要求

由于罕见病药物研发的难度较大,用于上市的注册临床试验存在样本量有限、研究对象异质性强、主要研究终点还在不断的探索、安全性方面潜在或缺失信息较多等特点,多数罕见病药物都是有条件批准上市的。特别是中国近几年对罕见病药物上市的鼓励性政策,许多罕见病药物是在缺乏国人的安全有效性数据的情况下,考虑到罕见病药物的临床急需性,在有限的条件下进行了分析认为存在种族敏感性可能性不大后获得批准上市的,因此上市后对国人安全有效性数据的收集变得尤为重要。同样,由于目标适应证的疾病特点、现有的治疗手段、完成的临床试验情况不同,上市后的要求也不尽相同,如何进行上市要求仍值得思考与探索。

4.1 上市后临床试验

罕见病治疗药物上市后研究包括观察性试验、随机对照临床试验。观察性临床试验可为前瞻性试验,也可为回顾性试验。前瞻性的数据收集可解决回顾性研究的局限性,如获得信息的均质性问题。上市后研究可在更广泛的患者(疾病的严重程度、合并用药、伴随疾病状态)中评价其安全性和有效性。对于罕见病治疗药物,欧美国家监管机构采用了相似的策略要求进行上市后研究。这些都值得我们学习借鉴,另外现在许多罕见病都建立有相关的组织,如何与这些组织有效协作,做好罕见病药物的研发也值得进一步的探索。

4.2 上市后风险控制计划

罕见病因自身固有的特点,其疾病的表型和所处的临床阶段差别较大,用于上市的注册临床试验往往样本量较小,潜在或缺失的风险较多,上市后将更加广泛的人群中使用,因此申请人应制定详细的上市后风险控制计划,保护患者。

5 动态的评价与监管

随着罕见病药物的上市,将获得更加丰富的数据来评价药物的安全性和有效性,动态的评价应持续进行,因此有必要建立持续的、动态的评价体系,做好罕见病药物的监管,不但解决此类药物的急慢性、可及性问题,同时也能有效保护患者。

6 结语

以美国为代表的欧美国家为促进罕见病药物发展制定的激励性政策的效果已显现出来,30多年的不断发展中,已构建了较为完善的体系,保护并激励罕见病药物的发展。中国罕见病相关系列政策的出台大大激励了国内罕见病药物研发,但随着申报数量和种类的增加,还有许多技术和政策上的具体问题急需解决,除借鉴发达国家的先进经验外,仍需积极探索,为中国罕见病药物发展创造良好的环境。

【参考文献】

- [1] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Insights into Rare Diseases Drug Approval: Trends and Recent Developments [EB/OL]. (2017-10-19) [2019-09-17]. <https://www.fda.gov/media/108099/download>.
- [2] 赵 赢,刘艾林,杜冠华. 中国与美国罕见病药物政策对比分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(1): 31-35.
- [3] 黄如芳,邵文斌. 中国罕见病药物可及性报告 2019 [EB/OL]. (2019-02-28) [2019-09-03]. <https://max.book118.com/html/2019/0312/8106007062002012.shtm>.
- [4] Anon. Orphan Drug Regulations [S]. Federal Register, Proposed Rules, 2011, 76(202): 64868-64879.
- [5] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Rare Diseases: Common Issues in Drug Development Guidance for Industry [EB/OL]. (2019-01-31) [2019-09-17]. <https://www.fda.gov/media/120091/download>.
- [6] U.S. Department of Health and Human Services, Food and

- Drug Administration. Rare Diseases: Natural History Studies for Drug Development Guidance for Industry [EB/OL]. New Hampshire: (2019-03-25) [2019-09-03]. <https://www.fda.gov/media/122425/download>.
- [7] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Rare Diseases: Early Drug Development and the Role of Pre-IND Meetings Guidance for Industry [EB/OL]. (2018-10-16) [2019-09-17]. New Hampshire: <https://www.fda.gov/media/117322/download>.
- [8] European Medicines Agency. Zavesca; EPAR-Product Information [EB/OL]. (2019-01-15) [2019-09-03]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zave-sca-epar-product-information_en.pdf.
- [9] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. XENAZINE Label [EB/OL]. (2017-09-13) [2019-09-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2017/021894s013lbl.pdf.
- [10] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Nusinersen Sodium Label [EB/OL]. (2019-06-17) [2019-09-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/209531s007s008lbl.pdf.
- (收稿日期:2019-09-03 修回日期:2019-09-10)

《国际药学研究杂志》图表的制作要求

本刊论文中的各种图表(包括病理照片、统计图表、电泳图及化学结构式等),请直接插入 word 文档中,具体请按照如下要求处理。

1. 图表要有序号,只有 1 个时,用“图 1”或“表 1”表示。双栏图大小为:宽与高的比为 3:2,宽 ≤ 7.5 cm;通栏图大小为:宽 ≤ 15 cm。

2. 图的边框线条及横纵坐标轴粗细为 0.2 mm,图中的线条粗细为 0.3 mm,要求虚实分明、均匀、清晰。坐标轴刻度统一向图内侧标注。图注应放在图题下方。图标依次为○、●、△、▲、□、■。

3. 由几张照片组成的图,照片需用英文字母排序并统一标注于图的左上角;显微镜病理图片应注明染色方法和放大倍数(如 HE $\times 400$)。表格应用三线表,栏目不应有空缺。

4. 论著中所有图表(包括图题、图注、表题、表注)都需用中英文表示,图中内容用中文表示。图表的题目应完整概括相应内容。统计图表的显著性差异结果以* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 两档表示, P 分别以*、#和 Δ 标注。

5. 请提供规范的化学结构式。全文的化合物及其结构式(包含反应式和图式中的结构式)应以行文中出现的先后顺序用黑体阿拉伯数字统一连续编号。化学结构式不要插入图片,请提供制作原图(即双击后可直接进入此图的做图软件中并看到此图),建议采用 ChemDraw 软件的 ACS Document 1996 模板画反应式和结构式。

《国际药学研究杂志》编辑部