

基于 ClinicalTrials.gov 的中国罕见病目录临床试验注册现状分析

郑建洪¹, 邱春风², 张真³

(厦门大学附属第一医院 1 药剂科, 2 制剂科, 3 药物临床试验机构, 厦门 361001)

[摘要] **目的:**了解中国罕见病目录涉及罕见病临床试验在 ClinicalTrials.gov 的注册情况,分析其注册特点。**方法:**检索建库以来至 2022 年 4 月 5 日在 ClinicalTrials.gov 注册平台发布的关于中国罕见病目录涉及所有罕见病临床试验,收集临床试验相关条目信息,运用 WPS Office 进行数据合并统计分析。**结果:**检索到罕见病相关临床试验 12 904 项,总体呈逐年增长趋势;临床试验分期缺失较多;样本量以 0~100 例为主;试验类型以干预性研究(9 042 项,70.1%)和观察性研究(3 760 项,29.1%)为主;罕见病临床试验状态以已完成(6 467 项,50.1%)、招募中(2 388 项,18.5%)和未知状态(1 207 项,9.4%) 3 种状态为主;药物治疗方式的数量最多(5 992 项,46.3%);全球参与临床试验的国家/地区以欧美发达国家为主,单/多中心罕见病临床试验数量前 3 名均为欧美国家,我国开展的临床试验较少(460 项,3.6%),但单中心临床试验占比最高(260 项,56.5%);研究机构以大学院校和医疗机构为主,我国以医疗机构为主(358 项,77.8%);申办机构以欧美国家的机构为主;罕见病临床试验设计以非随机、开放标签、平行分配的治疗性研究为主;临床试验结局指标以安全性及有效性相关指标为主。**结论:**我国罕见病临床试验的发展正处于上升阶段,但与欧美国家存在较大差距,应尽快建立系统的研发激励机制并出台相关法律法规,以促进罕见病临床试验的高质量开展。

[关键词] 罕见病;孤儿药;临床试验;ClinicalTrials.gov;注册特点;分析

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)16-1600-08

Analysis of the status of clinical trials registered on ClinicalTrials.gov on diseases included in the list of rare diseases in China

ZHENG Jian-hong¹, QIU Chun-feng², ZHANG Zhen³

(1 Department of Pharmacy, 2 Department of Preparation, 3 Drug Clinical Trial Institution, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361001, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the status of clinical trials registered on ClinicalTrials.gov on diseases in the list of rare diseases in China and analyze the registration characteristics. **Methods:** All clinical trials involved in the list of rare diseases in China were searched on ClinicalTrials.gov from inception to April 5th, 2022. The relevant information of clinical trial registration was collected, and WPS Office was used for data analysis. **Results:** A total of 12 904 rare disease-related clinical trials were screened out, and the overall trend was increasing year by year. The information of clinical trial stages was missing a lot, and the sample size was mainly 0~100 cases. The types of trials were mainly interventional studies (9 042 trials, 70.1%) and observational studies (3 760 trials, 29.1%). There were three main statuses of trials: completed (6 467 trials, 50.1%), recruiting (2 388 trials, 18.5%), and unknown status (1 207 trials, 9.4%). The number of drug therapy trials was the largest (5 992 trials,

[作者简介] 郑建洪,男,学士,主要从事医院药学及药物临床试验相关工作。E-mail:373721370@qq.com。

[通讯作者] 张真,女,博士,主要从事药物临床试验管理工作。E-mail:zhangzhen_xdfy@163.com。

46.3%)。The countries/regions participating in clinical trials were mainly developed countries in Europe and the United States. All of the top three single/multi-center rare disease-related clinical trials were conducted in European and American countries. There were a small percentage of clinical trials conducted in China(460 trials,3.6%), but the proportion of single center-clinical trials was the highest (260 trials, 56.5%)。The research institutions were mainly universities and medical institutions, and in China they were mainly medical institutions (358 trials, 77.8%)。The sponsoring institutions were mainly European and American countries. The design of rare disease-related clinical trials was mainly non-randomized, open label and parallel allocation of therapeutic regimens. The outcome indicators were mainly related to safety and efficacy. **Conclusion:**The development of clinical trials of rare diseases in China is on the rise, but there is a big gap with European and American countries. We should establish a systematic research and development incentive mechanism and introduce relevant laws and regulations as soon as possible to promote the high-quality development of clinical trials of rare diseases.

[**Key words**] rare diseases; orphan drug; clinical trials; ClinicalTrials.gov; registration features; analyze

罕见病是指发病率极低的一类疾病,目前国际上确认的罕见病有近7000种,约占人类疾病总量的10%,其中80%患者有遗传性疾病,50%患者在出生时或儿童期发病^[1-2]。罕见病患者人数少,因此治疗罕见病的药物被称为“孤儿药”,自美国1983年出台《孤儿药法案》以来,欧盟各国/地区相继出台并实施“孤儿药”管理和审批的法律法规及相关激励政策,极大地促进了制药企业“孤儿药”研发的投入^[3]。然而由于各国的罕见病政策壁垒、疾病难以诊断、疾病诊断后无药可治、治疗药物未在我国上市或无罕见病适应证、治疗药物虽已上市但价格高昂没有医保、药物难以被处方等诸多难题,我国有超过一半的患者未能及时且足量地接受药物治疗^[4],罕见病治疗日渐成为公共健康的优先事务。

世界各国/地区(如欧美、日韩等)对罕见病的定义不一,目前我国也尚无罕见病官方定义。2018年5月11日,国家卫生健康委员会等五部门联合发布《第一批罕见药目录》(以下简称中国罕见病目录)^[5],纳入戈谢病、法布雷病、白化病等121种疾病,以目录形式首次界定罕见病,填补了我国罕见病界定的空白,使目录中的罕见病得到广泛关注^[6]。周萍等^[7]从多角度探讨了国际罕见病临床试验的现状和特点,但仅以“罕见病”主题词为检索条件,对于未标注“罕见病”但仍属于罕见病范畴的疾病未纳入研究中,存在一定的遗漏。为此本研究结合我国实际情况,以中国罕见病目录为蓝本,将目录中所涉及罕见病相关临床试验注册情况进行全方位分析,探讨其临床试验特点并进行统计分析,旨在为我国罕见病的相关临床研究提供研发思路。

资料与方法

1 数据来源与检索策略

本研究以美国临床试验注册网站 ClinicalTrials.gov 为检索来源,以中国罕见病目录中的罕见病英文名称为检索词,在网站首页“Condition or disease”输入罕见病名称;检索方式采用初级检索;检索时限为建库以来至2022年4月5日;未限制临床试验分期。

2 纳入与排除标准

纳入标准:所有关于中国罕见病目录涉及临床试验,其注册状态、试验类型未限定。排除标准:NCT注册号重复的罕见病临床试验。

3 资料提取与分析

从 ClinicalTrials.gov 网站检索到的临床试验相关条目以 comma-separated values(CSV)格式下载并运用 WPS Office 进行数据合并,内容包括:注册号、试验题目、注册状态、试验分期、受试者数量、主要适应证、干预措施、结局指标、试验结果、赞助商/合作者、性别、年龄、资助来源、试验类型、试验设计、试验开始日期、注册地区等相关信息。由2位研究者独立筛选数据库,提取资料并交叉复核,如遇分歧,则通过讨论或由第3位研究者协商解决分歧。本研究运用频数和构成比进行描述和分析,采用 Excel 表辅助制图。

结 果

1 临床试验注册数量与时间趋势

截至2022年4月5日,在 ClinicalTrials.gov 数

据库中登记的全球、美国和中国关于罕见病的临床试验分别有 13 812, 6 627 和 445 项,删除重复注册号后分别为 12 904, 6 097 和 424 项。全球/美国第 1 项罕见病临床试验(NCT00900055)开始于 1975 年的一项实验室分析健康志愿者、范可尼贫血、骨髓增生性疾病或骨髓瘤患者的组织和血液样本的观察性研究。我国第 1 项罕见病临床试验(NCT00358943)开始于 1991 年国际合作戈谢病组织(ICGG)关于戈谢病及妊娠登记的观察性临床研究,2001 年(与第 1 项间隔 10 年)才开展第 2 项罕见病临床试验(NCT04369209);我国第 1 项罕见病干预性研究

(NCT00091715)开始于 2004 年的口服波生坦治疗肺动脉高压的 II 期临床试验,然而对国内整个罕见病临床试验来说却是一项质的突破。从总体趋势上看,全球/美国/中国/其他国家的罕见病临床试验均呈快速增长的趋势,2000 年之前全球每年罕见病临床试验未超过百项,从 2001 年开始有 128 项,2001—2021 年的 20 余年间全球/美国罕见病临床试验总数分别高达 11 975 (94.0%) 和 5 367 (93.9%) 项,2017—2021 年国内罕见病临床试验总数达 262 (62.2%) 项,年均注册数量 52 项,总体呈逐年增长趋势,详见图 1。

注册数量/项

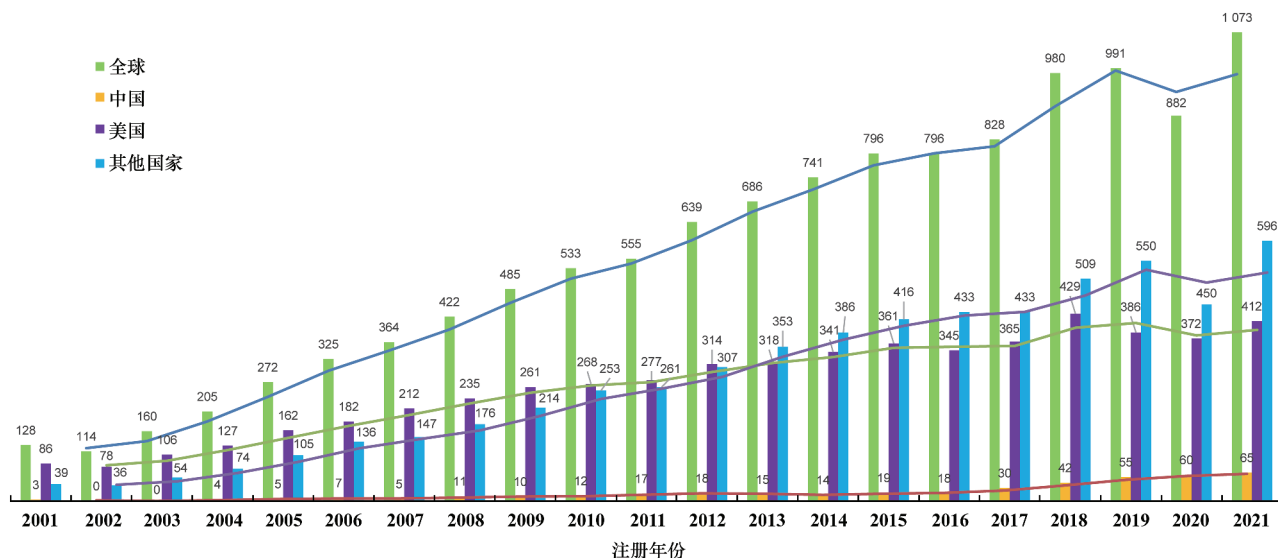


图 1 全球/美国/中国/其他国家罕见病临床试验注册数量的年度分布(2001—2021 年)

因年份跨度较大,难以在图中显示,故数据从 2001 年开始展示;临床试验涉及多中心临床试验,部分数据可能存在重叠;受制于检索时间限制(2022 年 4 月 5 日),2022 年检索到的数据不代表该年度的总体数量,故未在图中显示;全球、美国和中国临床试验未登记研究开始实施时间的分别为 168, 92 和 3 项,故未计入。

2 临床试验分期与受试者样本量

罕见病临床试验分期如下:早期 I 期临床试验 126 (1.0%) 项, I 期临床试验 1 048 (8.1%) 项, I / II 期临床试验 685 (5.3%) 项, II 期临床试验 2 013 (15.6%) 项, II / III 期临床试验 269 (2.1%) 项, III 期临床试验 1 434 (11.1%) 项, IV 期临床试验 705 (5.5%) 项,缺失 3 862 (29.9%) 项,不适用 2 762

(21.4%) 项。罕见病临床试验样本量以 0 ~ 100 例为主,达 9 237 (71.6%) 项,其次为样本量 101 ~ 250 例 1 801 (14.0%) 项,其余依次分别为 251 ~ 500 例 770 (6.0%) 项、1 000 例以上 446 (3.5%) 项、501 ~ 1 000 例 418 (3.2%) 项和未说明样本量 232 (1.8%) 项。69 项罕见病临床试验样本量超过万例,样本量最大的 1 项临床试验达 99 999 999 例,绝大多数(64 项,92.8%) 属于观察性研究且只有 1 项显示有临床试验结果。

3 试验类型与试验状态

罕见病临床试验类型以干预性研究(9 042 项, 70.1%) 和观察性研究(3 760 项, 29.1%) 为主,此外还有药物扩展使用(expanded access, 102 项, 0.8%)。罕见病临床试验状态有 10 种,其中以已完

成(6 467 项,50.1%)、招募中(2 388 项,18.5%)和未知状态(1 207 项,9.4%)为主,各国家/地区临床

试验状态分布较为相似,详见表1。

表1 罕见病临床试验状态分布情况

国家或地区	尚未招募数量	招募中数量	指定招募数量	研究进行但尚未招募数量	暂停数量	终止数量	已完成数量	撤回数量	未知数量	其他数量	合计
美国	74	1 243	91	447	27	582	3 207	164	201	61	6 097
中国	14	160	3	33	—	10	119	4	80	1	424
其他地区	429	1 016	74	266	14	325	3 169	203	922	40	6 458
全球	516	2 388	167	734	41	911	6 467	371	1 207	66	12 904

部分涉及多中心临床试验,数据存在重叠

4 参与临床试验的国家/地区

根据罕见病临床试验注册的地址信息,对参与临床试验的国家/地区进行统计(1 147 项临床试验缺失地址信息),全球有超过 30 个国家/地区参与,临床试验数量前 20 名有 16 个为欧美国家,其中数量前 5 名分别为美国(6 097 项)、法国(1 872 项)、英国(1 576 项)、德国(1 317 项)和加拿大(1 293 项),均为欧美发达国家,而我国仅有 460 项。全球单中心罕见病临床试验数量前 3 名分别为美国(3 151 项)、法国(741 项)、英国(352 项);我国罕见病临床试验中,单中心临床试验占比最高,达 56.5%。全球多中心罕见病临床试验数量前 3 名分

别为美国(2 928 项)、英国(1 224 项)和法国(1 131 项),其中多中心临床试验占比前 3 名分别为匈牙利 287 项(98.3%)、波兰 513 项(94.0%)和俄罗斯 354 项(93.9%);罕见病临床试验的研究机构以大学院校和医疗机构为主,其中大学院校研究机构占比前 5 名的分别为土耳其 316 项(60.3%)、中国 255 项(55.4%)、澳大利亚 347 项(54.8%)、荷兰 362 项(53.4%)和加拿大 686 项(53.1%),医疗机构占比前 5 名的分别为中国 358 项(77.8%)、澳大利亚 400 项(63.2%)、西班牙 595 项(62.1%)、加拿大 782 项(60.5%)和韩国 161 项(59.6%),详见表 2。

表2 罕见病临床试验参与国家/地区分布详细情况(前 20 名)

序号	国家	数量	单中心/多中心		研究机构	
			单中心数量(%)	多中心数量(%)	大学院校数量(%)	医疗机构数量(%)
1	美国	6 079	3 151(51.8)	2 928(48.2)	3 144(51.7)	2 326(38.3)
2	法国	1 872	741(39.6)	1 131(60.4)	606(32.4)	866(46.3)
3	英国	1 576	352(22.3)	1 224(77.7)	765(48.5)	939(59.6)
4	德国	1 317	214(16.2)	1 103(83.8)	681(51.7)	683(51.9)
5	加拿大	1 293	249(19.3)	1 044(80.7)	686(53.1)	782(60.5)
6	意大利	1 128	198(17.6)	930(82.4)	532(47.2)	564(50.0)
7	西班牙	958	140(14.6)	818(85.4)	458(47.8)	595(62.1)
8	比利时	686	111(16.2)	575(83.8)	354(51.6)	375(54.7)
9	荷兰	678	90(13.3)	588(86.7)	362(53.4)	354(52.2)
10	澳大利亚	633	52(8.2)	581(91.8)	347(54.8)	400(63.2)
11	土耳其	524	222(42.4)	302(57.6)	316(60.3)	200(38.2)
12	波兰	469	33(6.0)	513(94.0)	285(52.2)	308(56.4)
13	中国	460	260(56.5)	200(43.5)	255(55.4)	358(77.8)
14	瑞士	392	110(28.1)	282(71.9)	202(51.5)	229(58.4)
15	日本	377	58(15.4)	319(84.6)	177(46.9)	183(48.5)
16	俄罗斯	377	23(6.1)	354(93.9)	162(43.0)	186(49.3)

序号	国家	数量	单/多中心		研究机构	
			单中心数量(%)	多中心数量(%)	大学院校数量(%)	医疗机构数量(%)
17	丹麦	371	93(25.1)	278(74.9)	169(45.6)	213(57.4)
18	奥地利	362	32(8.8)	330(91.2)	182(50.3)	172(47.5)
19	匈牙利	292	5(1.7)	287(98.3)	135(46.2)	154(52.7)
20	韩国	270	72(26.7)	198(73.3)	159(58.9)	161(59.6)

仅列举排序前 20 位的国家/地区

5 资助来源

全球资助经费来源有 4 种方式,其数量分别为美国联邦储备局(U. S. Fed)135 项、美国国立卫生研究院(NIH)1 148 项、企业/公司 5 196 项和其他 8 482 项;由 U. S. Fed、NIH、企业和其他方式单独资助的临床试验分别为 39,424,3 908 和 6 527 项;其余罕见病临床试验均有 2 种以上方式的资助来源。

6 治疗方式

罕见病临床试验治疗方式有 11 种,其中药物治疗方式的数量最多,有 5 992(46.3%)项,其次为其他治疗方式有 2 269(17.5%)项,其余治疗方式如生物学治疗、器械治疗、程序治疗和行为学治疗分别有 979(7.6%),867(6.7%),735(5.7%)和 624(4.8%)项,治疗方式缺失的有 1 950 项,详见表 3。

表 3 罕见病临床试验治疗方式分布详细情况

序号	治疗方式		数量(%)	序号	治疗方式		数量(%)
	英文名称	中文名称			英文名称	中文名称	
1	drug	药物治疗	5 992(46.3)	7	diagnostic test	诊断性试验	342(2.6)
2	other	其他	2 269(17.5)	8	dietary supplement	膳食补充剂	244(1.9)
3	biological	生物学治疗	979(7.6)	9	genetic	基因治疗	172(1.3)
4	device	器械治疗	867(6.7)	10	radiation	放射治疗	115(0.9)
5	procedure	程序	735(5.7)	11	combination product	组合产品治疗	28(0.2)
6	behavioral	行为学	624(4.8)				

各项罕见病临床试验可能涉及 1 种以上干预模式,数据存在重叠

7 申办机构

全球罕见病临床试验申办机构以欧美国家为主,前 10 个申办机构美国占据一半,有 4 个申办机构属于医疗机构,其中有 3 个医疗机构为 NIH 下属

的研究所;有 6 个申办机构为制药企业/公司,均分布于欧美地区,亚洲地区只有日本武田制药公司,且排名靠后,详见表 4。

表 4 罕见病临床试验数量排名前 10 的申办机构

序号	申办机构		数量	国家
	英文名称	中文名称		
1	National Institutes of Health Clinical Center (CC)	美国国立卫生研究院健康临床中心	348	美国
2	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	美国国家心肺血液研究所	322	美国
3	Novartis	诺华公司	269	瑞士
4	Biogen	渤健制药公司	269	美国
5	Sanofi	赛诺菲公司	244	法国
6	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris	巴黎公立医院集团	228	法国
7	National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)	美国国家神经疾病和中风研究所	193	美国
8	Takeda	武田制药公司	190	日本
9	Shire	夏尔公司	184	英国
10	Pfizer	辉瑞公司	175	美国

8 临床试验设计

罕见病临床试验设计以随机(36.0%)、开放标签(40.7%)、平行分配(32.7%)治疗性目的研究为主,详见表5。

表5 罕见病临床试验设计分布情况

项目	注册数量	百分比/%
随机化		
随机	4 643	36.0
非随机	1 423	11.0
不适用	2 784	21.6
缺失	4 054	31.4
盲法		
开放标签	5 253	40.7
单盲	717	5.6
双盲	1 003	7.8
三盲	585	4.5
四盲	1 304	10.1
缺失	4 042	31.3
干预模型		
交叉分配	827	6.4
平行分配	4 217	32.7
单臂设计	3 428	26.6
顺序分配	291	2.3
析因设计	61	0.5
缺失	218	1.7
观察模型		
仅病例研究	444	3.4
病例对照	605	4.7
队列研究	2 085	16.2
自然史研究	7	0.1
其他	282	2.2
生态或社区	18	0.1
界定人口	18	0.1
案例交叉	24	0.2
基于家庭	50	0.4
缺失	227	1.8
主要目的		
治疗	6 962	54.0
预防	299	2.3
基础科学	303	2.3
教育/咨询/培训	7	0.1
支持治疗	355	2.8
其他	392	3.0
诊断	397	3.1
检查	52	0.4
设备可行性	22	0.2
健康服务研究	97	0.8
缺失	4 018	31.1

9 研究终点

因罕见病涉及多个领域的疾病范畴,难以有较为清晰的安全性和有效性等指标,仅列举前15名项目数较多的结局指标,以安全性和有效性相关指标为主,对于疗效评价指标主要以量表和调查问卷的形式呈现,详见表6。

表6 罕见病临床试验结局指标分布情况(前15名)

序号	英文名称	中文名称	项目数量
1	adverse events	不良事件	2 276
2	quality of life	生活质量评估	1 533
3	safety	安全性	1 266
4	serious adverse events	严重不良事件	641
5	tolerability	耐受性	620
6	survival	存活率	565
7	efficacy	有效性	563
8	EDSS	扩展残疾状态量表	451
9	FVC	最大肺活量	433
10	TEAEs	治疗相关不良事件	295
11	biomarkers	生物标志物	279
12	ALSFRS	肌萎缩侧索硬化功能评分表	265
13	SF-36	健康调查简表	239
14	VAS	视觉模拟评分法	220
15	annualized relapse rate	年复发率	171

讨 论

1 我国罕见病临床研究与国际仍存在差距

从全球总体趋势上看,2020年虽出现小幅下降的趋势(可能与全球新型冠状病毒肺炎疫情的影响有关),但总体罕见病临床试验呈快速增长的趋势,临床试验注册地以欧美国家为主,这与各国药政管理部门对罕见病的审评审批制度有关,因美国FDA、欧洲EMA等对孤儿药开辟特别审批加速机制,将激励资源最大程度集中在最有临床价值的药物审批中,缩短了临床试验周期,同时降低了研发成本,可极大激励制药企业的积极性^[8-9]。

我国罕见病临床试验注册数量亦呈稳步上升态势,2020年我国罕见病临床试验达到60项,仍保持增长趋势,这得益于我国药品监督管理部门能将有限的审批资源用于具有明显临床价值以及罕见病等临床急需药品的差异性引导^[10],但总体数量仅占全球罕见病临床试验的3.6%(460项),且以单中心

临床试验为主(260项,56.5%)。

从罕见病临床试验开始时间上看,我国第1项罕见病临床试验与全球/美国相差16年,国内第2项罕见病临床试验也在相距10年后开展,2003年之前开展的罕见病临床试验均为观察性研究,2004年才开展第1项罕见病干预性研究,暴露出我国罕见病临床试验开展进度较为缓慢,暂时无法与国际上同期开展的罕见病临床试验实现并轨。

由此可见,面对国内罕见病患者巨大的用药需求,我国罕见病临床研究尚处于初期完善阶段,罕见病的研发应以政府引导为主,采取更为长效稳妥的激励制度,适当倾斜审批资源,可借鉴国外先进模式,开设加速审批及设置市场独占期等措施,进而激发企业研发投入的热情。

2 加强罕见病自然史等疾病早期研究

通过罕见病临床试验分期与样本量交叉分析显示,未知和不适用(共计6624项,51.3%)中的样本量以0~100例(65.2%)为主,与常见病相比,罕见病具有发病率极低、病例数少、种类多且确证困难等特点,大多数罕见病临床试验只能小规模地开展观察性研究或自然史研究,无法纳入系统性、干预性的临床试验分期当中来确证试验药品、医疗器械、治疗方法等的有效性和安全性。然而作为临床试验研究的一部分,罕见病观察性研究、自然史研究及流行病学研究等非干预性研究起到至关重要的作用,可有助于识别和诊断罕见病,为后期的罕见病研究提供科研基础,以达到早发现、早诊断和早治疗的终极目标^[7]。

3 及时建立罕见病同情用药制度

分析显示,罕见病临床试验类型以干预性研究和观察性研究为主,有102项为药物扩展使用,这一措施在缺乏治疗或者选择极其有限的条件下,能在传统的临床试验外,为包括罕见病患者在内的严重疾病患者获取用于临床研究的药品^[11]。我国应在结合国情的基础上考虑制定罕见病药物同情用药制度,保证罕见病用药的可及性和医保报销政策相结合,通过缩短审批时间激励制药企业研发药物,使迫切需要药物治疗的罕见病患者及时获得治疗。

4 科学设计罕见病临床研究方案

分析显示,罕见病临床试验设计以非随机、开放标签、平行分配治疗性目的研究为主,主要原因可能是罕见病单个病种的患者人数少且招募和入组受试者难度较大,难以采用临床试验金标准即随机对照

临床试验(RCT)的试验设计方法来对受试者进行分组;受限于罕见病的发病机制研究不足、病死率高且药物可及性低等因素的影响,建立在以患者为核心的药物研发(patient focused drug development, PFDD)模式下,选择开放标签设计的单臂临床试验,可加速临床试验进程,显著缩短药物上市时间,使患者能更快地获得治疗药物^[12]。总之,在罕见病临床试验设计方法的选择时应优先考虑临床实际需求问题,在保障受试者权益的前提下,尽量选择适宜的试验研究设计方案(如基于效果反应的适应性随机化设计、N-of-1等)^[13-15]。

由于罕见病患者总体人群小且疾病异质性较高,难以用较为统一的研究终点指标来判断疾病的疗效及预后评价,造成罕见病药物研发比常见病难度更大。可根据每个罕见病的特点及临床研究的主要目的选择主要疗效指标,采用更为灵活的设计^[14-15],充分利用有限的患者数据,科学地设置临床终点或具有预测价值的替代终点(如患者报告结局等)提高研发效率^[16]。

5 结论

目前,我国公布的罕见病目录仅列入传统意义上的罕见病,与国际上界定的罕见病标准相比,疾病种类较少,对新发现的罕见病和从精准医学角度重新界定的罕见病无法及时更新^[6],故本研究具有一定的局限性。

不管是从临床试验的注册数量还是临床试验申办机构所在的国家,我国与欧美国家存在较大差距,这与我国罕见病临床研究起步较晚、各级行政部门未加以重视与引导有关,当前大部分罕见病尚缺乏有效的治疗药物,罕见病患者的治疗需求远未满足。

虽然目前罕见病临床研究面临着患者招募困难、样本量小、对罕见病自然史缺乏了解、临床异质性大及缺乏敏感的结局指标等不利因素^[17],但我国在罕见病领域国家和地方层面政策方面围绕药品可及性和价格方面实施、多种罕见病用药被纳入优先评审或临床试验默示许可、启动国家罕见病注册系统并建立罕见病患者登记制度等领域仍取得了突出进展^[1,18]。

建议相关部门加大优化罕见病药品审评审批制度^[19-20],建立系统的研发激励机制和市场独占期制度,积极鼓励各大制药企业在罕见病领域的研发^[21-22],满足罕见病患者用药可及性,以促进罕见病临床试验的高质量开展。

[参 考 文 献]

- [1] RICHTER T, NESTLER-PARR S, BABELA R, *et al.* Rare disease terminology and definitions—a systematic global review; report of the ISPOR rare disease special interest group [J]. *Value Health*, 2015, 18(6): 906–914.
- [2] 何山, 高仕奇, 何欣悦, 等. 中国罕见病领域新进展(2020—2021) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(1): 39–45.
- [3] 刘鑫, 唐彦, 左玮, 等. 国外孤儿药综合评价概述及启示 [J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(6): 85–88.
- [4] 罕见病发展中心. 中国罕见病药物可及性报告 2019 [EB/OL]. (2022–02–28) [2022–04–24]. <http://www.cord.org.cn/news/528.html>.
- [5] 国家卫生健康委员会. 关于公布第一批罕见病目录的通知: 国卫医发[2018]10号 [EB/OL]. (2018–06–08) [2022–05–04]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99>.
- [6] 杨殿政, 许文秀, 李壮琪, 等. 罕见病及罕见病用药械法律界定研究 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(23): 2647–2653.
- [7] 周萍, 康怡, 张东肃, 等. 基于美国临床试验数据库的罕见病临床试验现状研究及启示 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(9): 1134–1137.
- [8] 杨景舒, 杨殿政, 杨悦. 1983—2019年美国孤儿药激励政策评价 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(21): 1921–1927.
- [9] 贺彩红, 蒋琬姿, 张丽雯, 等. 罕见病领域研究现状与趋势分析 [J]. 遗传, 2021, 43(6): 531–545.
- [10] 苏娟, 姚珠星, 王海学, 等. 2020年中国药物临床试验进展分析 [J]. 中国食品药品监管, 2021(10): 14–20.
- [11] 袁妮, 周娜, 蒋蓉, 等. 探索我国罕见病患者药物可及的新途径: 疫情下的同情用药制度 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(18): 2041–2048.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则 [EB/OL]. (2021–11–19) [2022–05–04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e77bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.
- [13] GAGNE JJ, THOMPSON L, O'KEEFE K, *et al.* Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review [J]. *BMJ*, 2014, 349: g6802.
- [14] FRIEDE T, POSCH M, ZOHAR S, *et al.* Recent advances in methodology for clinical trials in small populations: the InSPiRe Project [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 186.
- [15] CHOW SC, CHANG YW. Statistical considerations for rare diseases drug development [J]. *J Biopharm Stat*, 2019, 29(5): 874–886.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临床研发技术指导原则 [EB/OL]. (2021–12–31) [2022–09–02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c4e1ef312a0a0c039a7a4ca55b91d4e8>.
- [17] RATH A, SALAMON V, PEIXOTO S, *et al.* A systematic literature review of evidence-based clinical practice for rare diseases: what are the perceived and real barriers for improving the evidence and how can they be overcome? [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 556.
- [18] 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.
- [19] 俞颖慧, 杨树俊, 周斌. 我国罕见病药物优先审评审批情况简析 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(2): 277–282.
- [20] 袁妮, 周娜, 张海军, 等. 药品全生命周期视角下中国罕见病药物保障政策简析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(1): 1–5.
- [21] 王敏, 范平安, 王志远, 等. 美国孤儿药资格认定及批准上市情况分析 [J]. 中国药事, 2021, 35(12): 1406–1413.
- [22] 李壮琪, 许文秀, 杨殿政, 等. 孤儿药研发激励制度设计与激励机制研究 [J]. 中国药事, 2020, 34(12): 1422–1430.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022–09–01