

让罕见病患者吃药“不再难”

●丁思月

罕见病药物短缺是全世界面临的共同难题，全球大概只有不到10%的罕见病有药可治。罕见病药品面临着患者少、研发周期长、临床数据匮乏、单个市场规模小等困难。这些困难叠加，让许多药企缺乏研发或引进药品的动力。

帮助孤儿药研发“驶入高速”

我国为解决这一难题出台了一系列鼓励罕见病药物研发、加速罕见病药物引进的政策。

国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会发布的《关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告》和《关于临床急需境外新药审评审批相关事宜的公告》中提到，明确对于境外已上市的罕见病药品，进口药品注册申请人经研究认为不存在人种差异的，可以提交境外临床试验数据直接申报药品上市注册申请；对罕见病药品等临床急需境外新药建立专门通道进行审评审批的，要求药审中心对列入专门通道的罕见病治疗药品在3个月内审结。

此外，国家药监局药品审评中心还陆续发布了一系列指导原则，鼓励罕见病药物研发。

为了加速罕见病药物的引进，国家药监局先后发布了两批临床急需境外新药名单，其中包括37个罕见病治疗药物。得益于这一政策，用于治疗罕见病亨廷顿舞蹈症的氘代丁苯那嗪片，从上市申请到获批上市仅用了不到6个月的时间，彰显了我国政府加速引进临床急需的罕见病救命药的决心和执行力。

复旦大学公共卫生学院教授胡善联从药物经济学研究特征分析孤儿药研发难、引进难的问题。他认为，孤儿药有以下四点特征。第一个，由于罕见病患者人数较少，导致研究样本量少，孤儿药很难像常见病的治疗药物一样开展临床试验，目前孤儿药的临床试验都是采用随机对照双盲的单臂试验，造成了长期的结果评价资料不足，在真实世界中孤儿药的临床疗效、安全性也无法确定。

“未来的研究需要在真实世界研究中大量收集材料，建立罕见病登记制度，

通过大数据的挖掘并发挥社会媒体的药物警戒作用，收集孤儿药上市后效果及安全性评价等可靠的纵向资料。”胡善联说。

第二个是孤儿药有明显的市场失灵现象。孤儿药是垄断药，需要花费高昂成本来研制，其独占性缺少仿制药厂的竞争。

第三个是由于患者的治疗需求，孤儿药价格缺乏弹性。孤儿药不同于其他药品，其他药品的国际参考价格在各国高收入及低收入间有很大差别，但孤儿药由于患者人数少，所以国际参考价格基本相同。

最后，孤儿药因专利保护享有市场独占权、独家经营权。不同国家的孤儿药独家经营权、独占期时长不同，一旦孤儿药可以治疗除罕见病外的其他疾病并获得非孤儿药证实，那么该药品将被取消市场的独立占有权。

胡善联认为，企业放弃孤儿药资格，可以增加市场竞争，有更大的市场销售规模，而且也能大幅度节省患者医疗费用，有助于孤儿药进一步研发。

孤儿药研发不是“纸上谈兵”

虽然罕见病样本量少，药物研发很难进行传统试验，但孤儿药的研发少不了真实世界数据的支持。北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系主任詹思延教授在2021年罕见病大会“罕见病真实世界研究”分会场以《真实世界罕见病药物研究的设计要点》为题的报告中讲到，真实世界数据在罕见病药物研发和审批中可以发挥重要作用。

詹思延认为真实世界数据的作用主要体现在三方面：一是通过真实世界数据可以了解罕见病流行病学；二是患病率、发病率、自然史和预后影响因素等研究可借助真实世界数据来获得，也可借助真实世界数据了解相关罕见病当前治疗模式和未满足的医疗需要；三是由于罕见病样本少，罕见病药物研发很难做传统的随机对照试验，真实世界数据可帮助研究及研发人员开展罕见病药物单臂试验的外部对照。



图片来源:699pic.com

对于真实世界罕见病药物研究的设计要点，詹思延从以下三方面进行分析：首先从流行病学研究来讲，由于罕见病相比常见病更难开展人群的抽样调查，所以国内外更多采用监测或专病队列的构建注册登记措施和借助各种简单易行、成本较低的数据库展开研究。虽然数据库有局限性、针对性较弱、缺乏罕见病的相关基本信息，但当数据库有足够大的样本量时，对回答罕见病流行病学仍有很大帮助。

其次，除罕见病的患病率、发病率外，罕见病的自然史研究、预后研究对药物研发也非常重要。研究人员若要了解罕见病发生发展进程、预后转归情况和预后影响因素等，比较好的做法是构建专病队列。在获得已发生终点、失访、健在等患者信息后，通过分析患者患病特点、年龄、性别、发病年龄和社会人口学因素等，更好地描述罕见病自然史。此外，还可以通过绘制存活回归曲线查看变化趋势，关注共患疾病及药物使用等问题。

最后，真实世界数据在药物审评审批中的作用主要为单臂试验的外部对照。包括肿瘤在内的很多罕见病，经常用单臂试验后再找外部对照的方法进行靶向药物审批。当用真实世界数据做外部对照时，真实世界数据就已经构建成为一个队列，可选择同期对照或历史对照。如果做严格对照就需要对单臂试验的干预组、干预对象各种特征做详尽记录。

另外，还要考虑真实世界数据来源能否代表实际的目标患者和药物未来要应用的患者，所以要尽可能地选多元、跨区域的数据，保证其能够代表各方面的疾病人群。还要考虑真实世界数据的时期、随访和终点的选择，尽可能和单臂试验要求保持一致。

詹思延特别强调，当使用真实世界数据构建外部对照时，一定要透明、在线、合规且符合伦理。有详细的研究方案、目的、研究对象、纳排标准、疾病定义、诊断标准、数据来源非常重要。要用数据的要素、研究设计、研究周期、重点分析等制定好亚组分析、敏感性分析计划和质控的方案，确保得到可信的结果。

詹思延最后总结道：“罕见病药物研发、审评审批等各个环节都需要真实世界数据，我们需要根据研究目的选择恰当的数据源，设计分析时要特别注意其代表性、可比性。在可能的情况下重视专病队列的建设，还要积极开展多学科合作。”

数读

中国《第一批罕见病目录》共121种疾病，影响350多万人口。其中“境内有药”约94种，覆盖77种疾病；“境外有药，境内无药”约13种，涉及13种疾病；“全球无药”35种疾病。