

附件 1

《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则(征求意见稿)》 起草说明

一、背景和目的

与常见疾病相比，罕见疾病具有以下特点：①大多数罕见疾病都是严重或危及生命的疾病，其中许多属于先天遗传性疾病且多始发于儿童期；②对于罕见疾病，通常流行病学和疾病自然史等数据有限，医疗信息不充分，缺乏公认的研究终点及评价方法；③患者群体小，开展临床研究的机会有限，药物研发经验较少；④疾病可能存在多种亚型，不同亚型患者的症状、体征、患病率及进展模式等可能各不相同，患者可能呈现较高的异质性；⑤适用于小样本研究的方法有限。因此，罕见疾病临床研究的实施和结果解释通常面临挑战，罕见疾病的临床用药普遍存在未被满足的需求。

鉴于罕见疾病的特点，在药物研发过程中，需要选择合适的设计和分析方法以确保研究质量和结果的可靠性，并提高研发效率。药品审评中心组织起草了《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则(征求意见稿)》。旨在为申办者开展罕见疾病临床研究提供在设计和统计分析等方面的指导性建议。

二、起草过程

本指导原则的起草小组基于药审中心与南方医科大学战略合作建立的三方学术协调委员会，由学术界、制药工业界和监管机构代表共同组成，保证了本指导原则高效、高质量完成。

本指导原则自 2021 年 3 月正式启动，分别于 2021 年 6 月、7 月和 9 月召开三次专家研讨会，对指导原则初稿进行了充分的讨论和交流，并经药审中心内部征求意见与审核，形成征求意见稿。

参与制订本指导原则的专家名单见附录，在此一并致谢。

三、主要内容与说明

本指导原则分为六个部分，内容如下：

（一）引言

阐述了本指导原则的起草背景、目的和适用范围。

（二）罕见疾病药物临床研究设计和分析

第一，介绍了临床研究设计阶段的一般考虑，包括疾病自然史、入排标准、研究终点、随机、盲法、I 类错误控制等临床研究的关键统计学要素。

第二，简要介绍了几种可能适用于罕见病的研究设计方法，包括在常规随机对照试验中加入其他设计元素的方法（例如序贯设计、应答适应性设计、n-of-1 设计、适应性无缝设计、篮式设计、贝叶斯方法等）、单臂试验、真实世界研究。

第三，介绍了样本量估计相关内容。

第四，介绍了统计分析方法需考虑的相关内容，包括统计学模型的假设、统计分布、协变量和重复测量。

（三）罕见疾病临床研究实施中的注意事项

详细介绍了针对罕见疾病临床试验经常遇到的问题及需要注意的事项，主要包括研究中心的选择、患者的依从性、研究周期、入排标准、数据质量和随访等方面。

（四）证据评价

阐述了在与常见疾病药物评价统一的监管标准下，鉴于罕见疾病的特点，对罕见疾病药物证据评价需从有效性和安全性证据评价及获益风险评估方面进行详细的阐明。

（五）与监管机构的沟通

鼓励申办者与监管机构就方案设计中的关键统计学问题进行及时沟通。

（六）参考文献

提供了本指导原则中引用的参考文献。

附录

提供了中英文对照表、临床研究设计案例。

附件 1

参与制订《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（征求意见稿）》的专家名单

主要执笔人：衡明莉、狄佳宁、贺佳、欧春泉

外部专家：董军、刘晓妮、刘述森

三方学术协调委员会：陈平雁、王骏、狄佳宁

(其余按姓氏笔划顺序)：

王秋珍、王武保、王勇、尹平、田正隆、闫波、李康、何崑、

陈刚、陈杰、陈峰、欧春泉、赵耐青、贺佳、郭翔、谭铭

秘书：吴莹、段重阳