

罕见疾病创新药物研发鼓励试点计划

（“关爱计划-延伸”）

一、背景

目前大多数罕见疾病尚无有效治疗药物。罕见疾病具有发病率与患病率极低、病情复杂的特点，且当前对其认知相对有限，显著增加了相关药物的研发难度。罕见疾病药物研发存在鲜明特殊性：一是临床试验数据有限，需依托自然病史研究数据、真实世界研究数据、患者体验数据等多维度、多层次信息构建完整证据链，为监管决策提供支撑；二是药物研发经验不足，尤其是既往未开发过的罕见疾病适应症领域缺乏可循先例，需借助外部数据优化临床试验设计；三是研发过程需统筹规划，通过合理安排设计，提升研发效率。

2024年药审中心启动了“关爱计划”试点工作。“关爱计划”提供了自然病史研究、患者与医生调研、患者体验数据收集等多种研究方法的实践经验，这些经验和成果有待转化为对罕见疾病药物研发的具体推动与指导措施。为进一步满足罕见疾病患者急迫的治疗需求，激发罕见疾病药物领域的研发热情与活力，破解研发难题，转化实践经验，药审中心计划开展罕见疾病创新药物研发鼓励试点计划，即“关爱计划-延伸”试点工作。

二、主要内容

罕见疾病适应症开发需通盘规划，依托自然病史研究、真实世界研究等外部数据与证据构建完整证据链，以支撑更为科学精巧的关键研究设计，因此监管机构采取“早期介入、一品一策”的工作模式，将为罕见疾病药物临床研发提供重要助力。

“关爱计划-延伸”项目的核心内容，是在罕见疾病药物研发早期，由申请人通过沟通交流途径递交《罕见疾病创新药物临床研发实施框架》，与药审中心就该适应症的开发计划进行讨论。当品种被纳入试点项目后，随着临床研发的推进，实施框架中的相关内容将不断完善；实施框架将成为该品种罕见疾病适应症的临床研发档案，便于在整个研发过程中及时高效地与药审中心开展沟通交流。

本试点工作旨在鼓励创新药向临床治疗需求迫切的罕见疾病领域布局，聚焦并解决源头性创新罕见疾病药物研发中的科学问题，因此申请品种需同时满足以下条件：（1）拟开发的适应症为罕见疾病。（2）具有较强创新性。（3）对目标罕见疾病适应症的开发尚处于早期临床研发阶段。有关申报资格的具体要求详见《罕见疾病创新药物研发鼓励试点计划（“关爱计划-延伸”）申报指南》。

三、组织与实施

药审中心起草了《罕见疾病创新药物研发鼓励试点计划（“关爱计划-延伸”）申报指南》和《罕见疾病创新药物临

床研发实施框架》，详细介绍了申请加入“关爱计划-延伸”试点工作的方法和具体要求，供有意向的申请人参考。

纳入试点项目的品种按计划开发罕见疾病适应症。申请人在依据现行法规和工作程序开展常规的药物申报及注册工作的同时，还需根据药审中心审评需求阶段性汇报相关工作进展或结果。

申请人基于自愿原则通过沟通交流途径，申请加入“关爱计划-延伸”试点工作。试点工作不设名额限制，招募期为5年。药审中心将组织审评团队对是否同意其纳入“关爱计划-延伸”试点工作进行评价，必要时将与申请人召开沟通交流会。

经评价拟同意纳入“关爱计划-延伸”试点工作后，药审中心将予以公示，公示期为5日，公示无异议的品种最终将纳入“关爱计划-延伸”试点工作。

- 附件：1. 罕见疾病创新药物研发鼓励试点计划（“关爱计划-延伸”）申报指南
2. 罕见疾病创新药物临床研究实施框架

附件 1

罕见病创新药物研发鼓励试点计划 （“关爱计划-延伸”）申报指南

本申报指南旨在介绍“关爱计划-延伸”试点工作以及申请人申请加入该试点工作的具体方案和流程。

纳入“关爱计划-延伸”试点工作的品种需同时依据现行法规和工作程序开展申报及注册工作。

一、申请与纳入

1.1 申请资格

“关爱计划-延伸”试点工作的核心目的在于鼓励创新药在临床治疗需求迫切的罕见疾病领域进行研发，关注并探讨解决源头性创新罕见疾病药物研发过程中的科学问题，因此申请“关爱计划-延伸”试点工作的品种，需同时满足以下条件：

(1) 拟开发的适应症为罕见疾病。

罕见疾病包括《罕见病目录》中列举的疾病（或所包含的亚型）和其他发病率/患病率极低但未被包含在罕见病目录的疾病。如所开发的罕见疾病适应症未被包含在《罕见病目录》中，申请人应提供充分的数据表明其发病率/患病率极低，且疾病严重危及生命或严重影响生活质量。

(2) 具有较强创新性。具体包括：

①首创新药（First-In-Class, FIC），即具有不同于境内和境外已上市药品的新作用机制/新靶点药物（注：“境外”特指美国、欧盟及日本）；或②在境内尚无药物获批拟开发的罕见疾病适应症；或③与境内外现有治疗手段相比，具有明显

临床优势，即单用或者与一种或者多种其他药物联用，在一个或者多个具有临床意义的终点上有显著改善。

(3)对目标罕见疾病适应症的开发尚处于早期临床研发阶段。具体包括：

①申请加入本试点计划的品种在目标罕见疾病适应症领域处于早期临床研发阶段，尚未推进至关键研究阶段（在境内外均尚未与监管机构就关键研究设计达成共识）；且②境内外（注：“境外”特指美国、欧盟及日本）无同类（相同作用机制和靶点）产品获批目标罕见疾病适应症，但符合上述第（2）条第③项者除外。

1.2 纳入标准

“关爱计划-延伸”试点工作不设名额限制。

经审评认为符合“1.1 申请资格”中列举的申报资格，开发目标罕见疾病适应症立题合理，且所提交的《罕见疾病创新药物临床研究实施框架》具备合理性、科学性、可实施性的品种，药审中心将拟纳入“关爱计划-延伸”试点工作。

拟纳入“关爱计划-延伸”试点工作的品种，药审中心将对外公示，公示期为5个工作日。公示内容包括药品名称、申请单位、拟开发的罕见疾病适应症。

1.3 申请方式

由申请人基于自愿原则向药审中心提出申请。

申请人可通过申请人之窗，以沟通交流途径，递交加入“关爱计划-延伸”试点工作的申请；将依据《国家药品监督管理局药品审评中心药物研发与技术审评沟通交流管理办法》、《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范（试行）》确定会议类型。

需注意的是，提交申请加入“关爱计划-延伸”试点工作的沟通交流时，沟通交流中不建议合并其他事项。此外，申请人通过申请人之窗提交沟通交流申请时，需在“会议目的”和“其他情况说明”项下备注填写“关爱计划-延伸申请”。

1.4 申请资料

除《国家药品监督管理局药品审评中心药物研发与技术审评沟通交流管理办法》中对沟通交流提交材料的一般要求以外，所有申请均需填写并提交《罕见疾病创新药物临床研究实施框架》。

除此之外，如申请人认为需要提供其他资料用以支持申请，也可一并提交。

1.5 试点计划申请时间

自“关爱计划-延伸”试点工作正式发布启动之日起，之后五年为申请人可提交申请的时间。申请时间截止后，中心将不再接受加入“关爱计划-延伸”试点工作的申请。在五年期限届满前已提交申请但尚未完成审评的品种，按原计划继续完

成审评及相关工作。

二、项目的执行

中心将在中心网站上发布“关爱计划-延伸”试点工作纳入信息。

纳入“关爱计划-延伸”试点作品种的管理路径按照现行法规和工作程序实施。

纳入“关爱计划-延伸”试点工作的品种，药审中心将对其进行跟踪随访，并在研发期间与申请人保持密切沟通交流。在后续研发过程中如发生重大研发方向变更、或因安全性事件导致开发暂停/终止、或申请人主动终止开发，申请人应及时向药审中心进行书面报告。药审中心将根据实际情况，决定是否维持其试点项目资格或在药审中心网站发布退出试点项目通知。

附件 2

罕见疾病创新药物临床研究实施框架

填写说明

1. 本实施框架旨在为申请加入“关爱计划-延伸”项目的企业提供申请资料的填写模板。
2. 本实施框架中“目标适应症”指的是拟开发的罕见疾病适应症。
3. 实施框架中，除加粗标题（即目录中所列举的标题条目）以外，其余内容均为对相应条目下填写内容的说明，在填写时，请将这些说明性文字删除。
4. 本实施框架中，各部分内容可能存在重叠，此时可采用前后文相互引用的方式，减少相同内容的重复填写。
5. 当品种被纳入试点项目后，本实施框架将成为该品种罕见疾病适应症临床研发档案，便于后续与药审中心的沟通交流与项目跟进。随着研发推进，研究计划可以按照实际情况修订。
6. 本实施框架中所涉及的部分内容或数据在研发早期可能尚未获得，申请人在填写时可按照实际情况填写“暂无”。随着临床研发的推进，实施框架中的相关内容将不断完善；申请人应根据研发进展情况更新本实施框架，并在重要节点（申请人自行评估的重要研发节点，或与药审中心协商的沟通交流计划）通过沟通交流途径递交药审中心，汇报进展情况。

产品基本信息

品种名称：

申请人：

拟开发适应症：

申请时间：

实施框架版本号（版本日期）：

实施框架修订历史

版本号	版本日期	主要修订内容

目录

一、目标适应症诊疗情况与患者参与计划	1
1、当前的诊断、治疗方法以及未满足的临床需求	1
2、自然病史研究	1
3、患者参与计划	2
二、产品概况与立项依据	2
1、产品概况	2
2、开发目标适应症的立项依据	2
3、潜在获益-风险评估	3
三、目标适应症临床开发计划	3
1、临床开发计划（CDP）概要及注册策略	3
2、临床结局评估（COA）开发计划	4
3、初拟目标产品特征（TPP）概要	4
四、已开展/拟开展的临床试验设计及结果	5
五、非临床研究计划	5
六、药学开发计划	5
七、与药审中心沟通交流计划	6

一、目标适应症诊疗情况与患者参与计划

1、当前的诊断、治疗方法以及未满足的临床需求

本节请简要总结以下内容（包括但不限于）：

- 目标适应症的特征，包括但不限于：病因学、发病人群特点、临床表现、流行病学（包括患病率/发病率）、预后；
- 目前的诊断方法和治疗策略；
- 未满足的临床需求。

2、自然病史研究

鼓励申请人根据研发需求，在药物临床研发前或同期完善自然病史研究，从而了解疾病异质性、疾病亚型、疾病进展与转归以及流行病学特征等，如不同患者的不同表现、疾病亚组间差异、疾病周期中的不同表现，不同阶段患者对于治疗的反应，合并症和并发症等等。

如已开展自然病史研究，请在本节阐述；如已开展的自然病史研究未包含中国患者，应详细评估并说明其数据质量、相关性、以及与中国人群的匹配性。鼓励在中国开展自然病史研究；如计划开展自然病史研究，请阐述研究计划/研究方案。

可以使用现有自然病史数据或新起自然病史研究，用于精准定位潜在获益人群，完善临床试验设计，评估和建立临床结局评估（COA）工具，或以自然病史研究数据作为外部对照数据用于评价药物的疗效。

3、患者参与计划

收集定性/定量的患者体验数据（PED）将有助于明确罕见疾病患者临床需求，为后续开展更有针对性和系统性的临床研究奠定基础。可根据研发需求，组织患者参与以收集如下信息、患者观点/PED（包括但不限于）：

- 患者诊治现状：如患者就诊路径、当下患者的治疗选择，如超适应症用药、非处方药、替代和支持疗法等；
- 未满足的需求：如疾病症状，对患者和其家庭的影响；
- 治疗获益以及疾病改善程度对患者生活质量产生的影响；
- 疾病症状和当前治疗/标准治疗（如有）所造成的负担，以及对相关治疗的满意度情况；
- 了解患者对风险（如药物潜在不良反应）、治疗不确定性（如是否能从治疗中获益）的接受程度以及对不同类型的治疗方式和给药方式的偏好性。

相关研究方法，可参考《以患者为中心的罕见疾病药物研发试点工作（“关爱计划”）实施框架》。

二、产品概况与立项依据

1、产品概况

本节请阐述研究药物的作用机理、给药途径、拟开发的药物剂型。

2、开发目标适应症的立项依据

本节请结合疾病特征、药物作用机制，阐述产品用于目

标适应症的立题依据。

3、潜在获益-风险评估

本节可结合立题依据（第二章第2节）以及药品作用机制（包括潜在毒性/潜在危害和药效学相互作用等），对产品治疗的安全性和有效性提出合理预期，以及预期可填补当前未满足的临床需求；或较当前治疗具有优势。

三、目标适应症临床开发计划

1、临床开发计划（CDP）概要及注册策略

本节请概述整体研发计划，包括已开展的临床试验进展和未来研发计划、中国独立研究和/或用于支持在中国注册申报的全球研究。必要时，本章节可引用 CDP 作为附件。如申请人已与临床研究者、学术/研究机构以及其他国家/地区监管机构（例如美国 FDA、EMA）就目标适应症的研发计划进行过讨论，可提供相关反馈、讨论的结果等资料。

请对各研究的时间安排进行概述，阐述开展研究的先后顺序、在哪个人群先进行研究、以及这些时间安排的原因。对于整体临床研发计划中既包括罕见疾病适应症也包括非罕见疾病适应症的产品，建议说明罕见疾病适应症与非罕见疾病适应症在共同研究、数据和时间计划方面的相互关系。可在本节提供一张涵盖所有计划进行/正在进行/已完成的临床试验的总结表（见“示例表”），以体现研发计划及不同适应症中临床试验的相互关系与顺序。

根据临床研发计划，请申请人概述本品在目标适应症中的注册策略。建议申请人关注研发前期所开展的研究工作对关键临床试验设计的作用，包括如何利用外部数据（如自然病史数据）进行优化设计（例如，采用单臂试验、外部对照试验或富集设计）等。

示例表：药物 X 的临床研发计划表

试验分期	研究设计	研究内容	研究人群	对罕见疾病适应症开发的指导作用
I期	单臂、单次给药	PK	健康受试者	获取PK数据，指导后续临床给药方案
II期	单臂、多次给药	PK、有效性、安全性	适应症 A 人群（非罕见疾病）	建立PK-PD相关性，为罕见疾病适应症的给药方案提供支持性依据
Ib/II期	单臂、多次给药	PK、有效性、安全性	适应症 B 人群（罕见疾病）	Ib期在目标适应症中进行初步探索，II期作为关键研究
III期	安慰剂对照	有效性、安全性	适应症 A 人群（非罕见疾病）	为罕见疾病适应症的上市提供更多的安全性数据

2、临床结局评估（COA）开发计划

针对既往缺少药物研发经验的罕见疾病，鼓励申请人开发 COA 指标。如适用，请在此节阐述 COA 开发计划。

3、初拟目标产品特征（TPP）概要

TPP 阐述了药物研发计划的整体意图，并提供了研发特定时间点的信息。TPP 也是说明书的雏形，申请人可根据药品说明书中的关键条目来撰写 TPP，并将药物研发活动与药品说明书中拟表达的具体设想有机地结合在一起。在 TPP 的

起草过程中，需体现对于患者需求的关注。

四、已开展/拟开展的临床试验设计及结果

请在本章节概述已开展或已计划开展的所有临床试验的设计（不仅限于目标适应症）。对于每项研究，申请人应在可行（或适用）的范围内阐述以下内容：

- 研究编号/题目；
- 研究类型/研究设计：说明研究类型、研究设计（例如：开放性、单队列等）及选择依据；
- 研究目的：说明主要和次要目的/终点，并说明终点选择的依据；
- 研究人群：简要描述各项研究将招募的研究人群；
- 给药剂量和方案：概述剂量和方案及其选择策略；
- 样本量依据；
- 已获得的试验结果：如果已开展的临床试验已获得试验结果，请提供概述。

五、非临床研究计划

本节请简要介绍已获得的非临床研究结果，以及在研发过程中与目标适应症临床开发计划相匹配的非临床研究计划。

六、药学开发计划

本节请简要介绍临床研发过程中所涉及的药学开发计划，着重体现与目标适应症上市申请的匹配性。

七、与药审中心沟通交流计划

本章节在申报加入“关爱计划-延伸”项目时无需填写。

当品种被纳入试点项目后，将由药审中心与申请人共同商定一份初步的、里程碑式的沟通交流计划，例如在 Pre-IND、EOP1、EOP2、Pre-NDA 等关键节点的沟通目标和大致时间预期等，再由申请人补充填写。

同时，在与药审中心完成沟通交流后，请在此章节概述该次沟通交流所获得的回复/达成的共识。