

## 《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》解读

刘晓, 伍熙源, 鲁爽

国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076

通信作者: 鲁爽, E-mail: lush@cde.org.cn

**【摘要】**近年来, 在国家政策激励和监管改革的持续推动下, 中国罕见病药物研发持续增长未来可期。截至 2024 年 3 月, 国内已有 30 余款用于罕见病的基因治疗产品获得临床试验默示许可。为指导和规范罕见病基因治疗产品的临床试验设计, 国家药品监督管理局药品审评中心发布了《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则（试行）》, 现予以解读, 为业界提供参考。

**【关键词】**罕见病; 基因治疗; 临床试验; 审评考虑

**【中图分类号】**R979.9 **【文献标志码】**A **【文章编号】**2097-0501(2024)03-0345-05

**DOI:** 10.12376/j.issn.2097-0501.2024.03.011

### The Interpretation of Guideline for Clinical Trials Design of Gene Therapy Products for Rare Diseases (Trial Version)

LIU Xiao, WU Xiyuan, LU Shuang

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China

Corresponding author: LU Shuang, E-mail: lush@cde.org.cn

**【Abstract】**In recent years, driven by policy incentives and regulatory reforms, the research and development of rare disease drugs in China has begun to show a promising future. As of March 2024, more than 30 gene therapy products for rare diseases in China have been approved for clinical trials. In order to guide the clinical trial design of gene therapy products for rare diseases, Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration has issued *Guideline for Clinical Trials Design of Gene Therapy Products for Rare Diseases (Trial Version)*. Now we try to interpret this guideline to provide recommendations for the industry.

**【Key words】**rare diseases; gene therapy; clinical trials; review considerations

*J Rare Dis*, 2024,3(3):345-349

罕见病是指患病率极低的一类疾病的总称<sup>[1]</sup>。目前全球尚无统一的罕见病定义, 世界各国罕见病的定义通常基于发病率或患病率或患病人数。美国《孤儿药法案》中将罕见病定义为在美国患病人数累计少于 20 万人的疾病<sup>[2-3]</sup>。加拿大卫生部将罕见病定

义为危及生命、严重衰弱或严重慢性疾病, 且只累及非常少的患者 (通常低于 5/10 000 人)<sup>[4]</sup>。《中国罕见病定义研究报告 2021》<sup>[1]</sup>将中国罕见病定义为“新生儿发病率低于 1/10 000, 患病率低于 1/10 000, 患病人数低于 14 万的疾病; 符合其中一项的疾病, 即

为罕见病”。国内目前通过罕见病目录形式对罕见病进行管理<sup>[1]</sup>。2018年5月和2023年9月,国家卫生健康委员会等部委联合发布《第一批罕见病目录》<sup>[5]</sup>和《第二批罕见病目录》<sup>[6]</sup>,分别收录121和86种(类)罕见病。截至2024年3月,在中国国家罕见病注册系统已注册疾病176种(类)<sup>[7]</sup>。

大约80%的罕见病由单基因缺陷导致,基因治疗产品是治疗罕见病的重要手段之一。基因治疗产品<sup>[8]</sup>是指通过修饰或操纵基因的表达或改变活细胞的生物学特性,从而达到治疗目的的产品,主要作用机制包括正常基因替换致病基因、使不能正常工作的基因失活、引入新的或修饰的基因等方式。基因治疗产品包括质粒DNA、RNA、基因改造的病毒、细菌或细胞,以及基于基因编辑技术的产品等。使用基因治疗产品用于罕见病治疗主要考虑针对其病因治疗,以期达到永久或半永久治疗疾病的目的<sup>[9]</sup>。

## 1 基因治疗产品的研发现状

罕见病多数缺乏有效治疗方法,基因治疗作为一种新兴的治疗手段,有望解决单基因病的治疗困境<sup>[10]</sup>。截至2024年2月,全球共有30余款基因治疗药物(未统计核酸类药物)获批上市<sup>[11-12]</sup>,从获批药物的疾病领域来看,近50%为罕见病,主要包括血友病、脊髓性肌萎缩症、遗传性视网膜色素变性、早期肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、腺苷脱氨酶重症联合免疫缺陷和杜氏肌营养不良症等。

由此可见,基因治疗药物将在罕见病领域发挥越来越重要的作用,而中国由于在该领域起步相对较晚,暂未形成完整的产业链,大多数基因治疗产品尚处于早期实验室开发阶段,目前尚无用于罕见病的基因治疗产品获批上市。由于监管方面审评审批的加速和政策的利好,加上中国人口基数大,罕见病人群数量不容小觑,罕见病基因治疗产品的研发日益受到关注。截至2023年,中国基因治疗临床试验数量增长速度位列全球第一,仅次于美国<sup>[10]</sup>。截至2024年3月,国内已有30余款用于罕见病的基因治疗产品获得临床试验默示许可,涉及的罕见病有血友病、遗传性视网膜色素变性和脊髓性肌萎缩症等<sup>[13]</sup>。

但同时也应注意到,由于单个罕见病种的患者人数少、基因治疗产品安全性风险大、研发成本高,导致罕见病基因治疗药物临床试验难度大,挑战诸

多。例如,如何在较少的人群范围探索合适的给药方案、选择合适的疗效指标等。本文结合国家药品监督管理局药品审评中心发布的《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》<sup>[14]</sup>,从审评角度对临床试验设计考虑要点进行探讨,对该指导原则做进一步解读,为业界提供参考。

## 2 基因治疗罕见病的临床试验设计

在讨论具体的设计要点前,需要在研发早期就应考虑以下两点:第一,由于罕见病的流行病学数据少,可参考的既往文献或上市产品临床数据较少,建议针对拟申请适应症开展临床调研。通过研究了解该罕见病的主要发病人群、发病机制、发病率/患病率、诊断方法、临床表现、治疗现状、疾病预后和未满足的临床需求等,获得相对充分的疾病临床数据。第二,一些生物标志物或临床终点与罕见病的病理生理学密切相关,建议申办方尽可能在研发早期确认具有相关性的特异性生物标志物。

### 2.1 研究人群

罕见病临床试验受试人群的选择应基于已有的非临床和临床数据,选择合适的研究人群。罕见病基因治疗产品临床试验,由于产品的侵入性操作和长期安全性未知,通常不纳入健康受试者,而是选择适合证明产品有效性与安全性的患者人群。有的罕见病发病原因为酶活性缺乏,基因治疗产品作用机制为表达该酶,那么在酶替代疗法无效的受试人群中开展临床试验可能并不合适,可考虑在对酶替代疗法有响应的人群中开展。原则上开展临床试验首先选择成人受试者。但罕见病多在儿童甚至婴幼儿阶段发病,申请人如计划首先在小年龄人群中开展首次人体试验,应充分评估安全性风险,提供充分的非临床数据支持。

### 2.2 研究设计

由于罕见病人数少,符合入组标准的患者数量有限,因此,建议在整个临床开发阶段充分收集每例受试者的相关数据,相关数据不仅包括不良事件、疗效结局,还包括生物标志物、免疫原性和病毒脱落等。研究设计需要考虑下列因素:①通常认为随机对照试验是确定有效性和安全性的标准设计,对照可以采用阳性药对照或安慰剂对照,如果国内已有目标适应症药物上市,首先推荐阳性药对照。可考虑基于疾病分期、严重程度进行分层随机化选择产品最合适的人

群。②一些发挥局部治疗作用的基因治疗产品，例如治疗遗传性皮肤病的产品等，可考虑采用受试者自身内部对照设计，即一处皮肤病变作为对照给予安慰剂，另一处给予基因治疗。这种设计一定程度上避免了受试者间异质性问题。但不建议在一例受试者内部采用多组对照设计，内部多组对照设计造成样本量非常小，既不利于充分暴露安全性风险，也有可能受试者自身造成的疗效结果偏倚。③如果随机对照试验无法实施，可考虑单臂试验等替代性的设计方法，单臂试验也应设置合理的对照，可采用历史数据作为外部对照。如果不能提供充分的疾病自然史数据，也可考虑首先对受试者进行一段时间的观察性研究，然后再进行基因治疗。

设计罕见病临床试验时可通过非临床研究数据、已公开的研究结果、类似产品的经验及相关患者人群的经验等为基因治疗产品的剂量选择、给药间隔等提供依据。需要关注的是，与小分子药物、酶替代疗法、核酸类药物不同，由于不同基因治疗产品之间可能在病毒载体、对病毒的基因改造和拟表达的基因序列等方面存在差异，类似产品的说明书用法用量或关键性试验的给药方案可能不能直接照搬。建议在探索性阶段对给药剂量等进行探索。探索给药方案时，设置的剂量探索递增标准应充分考虑受试者对安全性风险的承受能力。

### 2.3 评价

罕见病基因治疗产品临床试验安全性评价的内容和时间点应基于对患者的疾病、基因治疗产品的了解。例如，设置探索性试验阶段的剂量限制毒性定义、观察时间或停止/退出规则，不仅应充分考虑疾病的严重程度和受试者对安全性风险的承受能力，还可能由于不同产品间体内分布和存续情况而不同。如果对基因治疗产品的预期疗效是与现有治疗产品相比获得长期获益或减少给药次数，那么安全性风险不应显著高于现有治疗产品，且需要更长的观察时间；如果预期是恢复无有效治疗手段的罕见病受试者的生理功能，则可能需要承受一定的安全性风险。基因治疗产品给药后在人体内通常会长期存在，因此，需要根据产品特征和疾病信息对受试者进行长期观察。有关长期随访的临床试验技术评价具体内容要求建议参考相关指导原则<sup>[9]</sup>。

对于罕见疾病而言，疗效指标的选择既要反映临床获益，也要关注指标的敏感性，选择敏感的疗效指标可在一定程度上减少试验所需的样本量<sup>[15]</sup>。建议

采用独立委员会评估临床结局等，尽可能减少偏倚。如果尚无公认的有效性终点，建议提供支持拟选择终点与临床获益的相关性。例如，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）已上市的适应症为 *RPE65* 突变相关的视网膜营养不良的 *luxturna*<sup>[16]</sup>，由于既往对该适应症药物研发缺乏经验，申请人对有效性终点进行了探索，关键性研究前决定将基线至 1 年的多亮度迁移率试验（multi-luminance mobility test, MLMT）作为主要终点，并开展一项前瞻性验证研究针对 MLMT 进行方法学验证。

### 2.4 统计学考虑

由于罕见病患者本身数量少，适合参加临床试验的患者更少，因此临床试验的样本量是申办方尤为关注的问题。探索性临床试验阶段的样本量一般需要为后续试验提供足够的安全性和有效性依据，关键性临床试验阶段样本量的设定则需要从有效性和安全性两个方面考虑。原则上，罕见病药物关键研究设计的样本量需要基于对主要终点的统计假设而确定，这主要是从有效性角度来考虑。对于主要终点的统计假设涉及现有治疗的疗效情况或疾病的预后情况，以及对拟开发产品的预期疗效，需要对疾病的临床现状充分调研，以及在探索性阶段获得产品的初步有效性数据。从安全性角度来看，需要通过足够的患者暴露数量获得对基因治疗产品安全性的基本认识。对于数据分析，也应选择与设计相对应的统计方法。本部分内容可参考《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行）》<sup>[17]</sup>。

### 2.5 免疫原性

针对基因治疗产品一种或多种组分（如载体、目的蛋白）的先天性或获得性免疫应答可能影响产品的安全性和有效性。早期开发检测方法以检测预存抗体和针对基因治疗产品的抗体，有利于入组准确人群。建议在整个临床试验期间监测抗体的产生。基因治疗产品的免疫原性还会影响重复给药的疗效和安全性。

## 3 案例分析

现将结合美国 FDA 上市产品 *vyjuvek* 治疗营养不良型大疱性表皮松解症（*dystrophic epidermolysis bullosa*, DEB）的临床试验设计案例分析<sup>[18-21]</sup>，以为罕见病基因治疗产品的研发提供借鉴和参考。*Vyjuvek* 是一种复制缺陷型 HSV-1 病毒载体，将功能



性人类 *COL7A1* 基因递送至 DEB 患者皮肤细胞中, 从而表达内源性人 VII 型胶原蛋白 (COL7), 促进创口愈合。该药于 2023 年 5 月获得美国 FDA 批准上市, 用于治疗 DEB。该产品在已发表文献的 I/II 期方案中未对给药方案的探索设计进行描述, 但从美国 FDA 的公开报告中可以看出, 申办方对给药剂量、给药体积和给药间隔进行了充分探索, 按照先成人、后儿童的人组顺序, 采用随机、双盲、受试者内安慰剂对照设计, 即同一患者选取一对相似解剖区域对称或相似部位的创口, 随机分配至安慰剂组或试验组。这种受试者内部对照设计既充分收集了每例受试者的数据, 又避免了受试者之间异质性造成的偏倚, 常见于局部用药研究设计。考虑到患者人数较少, I/II 期受试者经过 1 年的洗脱期后可进入 III 期试验。III 期仍采用内部对照设计, 1:1 接受药物或安慰剂, 主要终点采用 6 个月时创口完全愈合率, 且在两周后再次确认, 采用间隔两周的创口愈合率, 既考虑了基因治疗产品的疗效持续时间, 也避免假性愈合, 可以体现临床获益。安全性方面, 未见与药物相关的 2 级以上不良反应。从上述数据得出结论, vyjuvek 在治疗 6 个月及以上的 DEB 患者创口方面显示出良好的获益/风险特征。

探索性研究方面, 对 COL7 蛋白的表达和抗药抗体的产生进行检测, 提示 COL7 蛋白在真皮-表皮膜的正确位置表达, 针对 HSV-1 和 COL7 的血清抗体不会影响本品局部转导和转基因表达。因此本品上市后采用局部给药、每周一次的给药方法。该临床试验设计充分利用了每例受试者的信息, 保证了临床数据的科学合理性。

## 4 结语

罕见病可以罕见, 但罕见病药物不应罕见。近年来, 国家也在不断提升对罕见病的关注度。2019 年, 国家卫生健康委员会首批遴选 324 家医院组建了全国罕见病诊疗协作网, 建立双向转诊、远程会诊机制, 后续对医院进一步考核评估。中国还建立了疑难重症及罕见病国家重点实验室, 筹建国家罕见病医疗质量控制中心, 启用中国国家罕见病注册系统, 并建立罕见病患者登记制度<sup>[22]</sup>, 在较大程度上改善了罕见病患者发现难、就医难和确诊难的困境。

罕见病患者人数少, 临床信息的获取有限, 表现在病因学知识有限, 有的疾病缺乏公认的诊断标准,

经验丰富的临床人员相对缺乏, 导致罕见病确诊较为困难; 由于每种疾病的患者人数较少, 患者地域分散, 多数罕见病没有自然史数据; 很多疾病在未被确诊前可能按照常规疾病治疗, 甚至患者在无药可医的情况下寻求偏方治疗, 导致治疗现状混乱。再者, 罕见病药物研发市场回报低, 因此, 找准需求、科学布局、避免扎堆十分关键<sup>[23]</sup>。从监管角度来说, 在罕见病的监管机制方面, 美国 FDA 采取的是孤儿药认证和上市后 7 年的市场独占期, 欧洲药品管理局则是罕见病药物资格认定和上市后 10 年的市场独占期。中国则出台多项政策支持罕见病药物研发, 对罕见病药物实行优先审评审批制度, 上市后最多 7 年的市场独占期<sup>[22]</sup>, 为推动罕见病各项事业高质量发展提供了扎实的政策保障。

具体到每一种罕见病相应的国内外基因治疗产品上市品种较少, 基因治疗罕见病可参考的临床试验设计十分有限。如何利用小样本人群获得科学、相对充足的数据以支持上市申请是申请人亟须解决的难题, 同时也是审评面临的挑战。本文仅对该类临床试验设计中遇到的共性问题进行一般性原则性的阐述, 对于每个产品的试验设计还需要具体问题具体分析, 根据非临床研究得到的数据和既往相关品种的研究结果, 科学设计临床试验, 及时完善试验设计和风险管理计划。申请人应始终围绕基因治疗产品的临床价值评估获益与风险, 针对研发过程中关键技术问题与监管部门及时进行沟通。关于沟通交流的时机、资料准备等事项, 可参考国家药品监督管理局药品审评中心发布的相关指导原则, 在申请沟通交流时, 建议申请人基于产品特征, 结合各阶段临床试验的目的, 开展以关键技术问题为导向的沟通交流, 这样更有助于提高沟通交流的效率<sup>[24]</sup>。

随着国家陆续颁布两批次罕见病目录, 政策扶持在罕见病药物的审评审批、医保药物准入方面逐渐开始发力, 越来越多的医药研发企业将目光转向罕见病适应症领域, 前沿基因治疗产品不断涌现。监管机构与科研界、产业界不断加深沟通, 加强合作, 推动该类药物的临床试验规范开展, 以期促进更多更好的基因治疗药品上市, 给广大罕见病患者带来更多的治疗选择和治愈的希望。

**作者贡献:** 刘晓负责执笔撰写; 伍熙源负责文章校对; 鲁爽提出文章构思, 并对文章内容进行指导和修改。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 人民网.《中国罕见病定义研究报告 2021》发布 [EB/OL]. (2021-09-13) [2024-03-28]. [health.people.com.cn/n1/2021/0913/c14739-32225468.html](http://health.people.com.cn/n1/2021/0913/c14739-32225468.html).
- [2] U. S. Congress. Orphan Drug Act 97-414 [EB/OL]. (1983) [2024-03-28]. <https://www.congress.gov/bill/97th-congress/house-bill/5238/text>.
- [3] U. S. Congress. Orphan Drug Act 98-55 [EB/OL]. (1984) [2024-03-28]. <https://www.congress.gov/bill/98th-congress/senate-bill/771/text>.
- [4] Government of Canada. Minister ambrose announces patient involvement pilot for orphan drugs [EB/OL]. (2014-08-06) [2024-03-28]. <https://www.canada.ca/en/news/archive/2014/08/minister-ambrose-announces-patient-involvement-pilot-orphan-drugs.html>.
- [5] 国家卫生健康委员会, 科学技术部, 工业和信息化部, 等. 关于公布第一批罕见病目录的通知 (国卫医发〔2018〕10号) [EB/OL]. (2018-05-11) [2024-03-28]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content\\_5435167.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435167.htm).
- [6] 国家卫生健康委员会, 科学技术部, 工业和信息化部, 等. 关于公布第二批罕见病目录的通知 (国卫医政发〔2023〕26号) [EB/OL]. (2023-09-18) [2024-03-28]. [https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202309/content\\_6905273.htm](https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202309/content_6905273.htm).
- [7] 中国国家罕见病注册系统. 已注册疾病 [EB/OL]. [2024-03-28]. <https://www.nrdrs.org.cn/xhrareweb/registeredCase>.
- [8] U. S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: human gene therapy for rare diseases [EB/OL]. (2020) [2024-03-28]. <https://www.fda.gov/media/113807/download>.
- [9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》的通告 (2021年第50号) [EB/OL]. (2021-12-03) [2024-03-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c9de887410ddcc291ce5a1c039a241c6>.
- [10] 李玉欢, 李伟. 罕见病的基因治疗研究进展 [J]. 罕见病杂志, 2023, 30 (3): 109-112.
- [11] U. S. Food and Drug Administration. Approved cellular and gene therapy products [EB/OL]. [2024-03-28]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.
- [12] European Medicines Agency. Authorised medicines search: advanced therapy [EB/OL]. [2024-03-28]. [https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema\\_med\\_status%3A100108&f%5B1%5D=ema\\_medicine\\_bundle%3Aema\\_medicine&f%5B2%5D=ema\\_medicine\\_type\\_fields%3Afield\\_ema\\_advanced\\_therapy&f%5B3%5D=ema\\_search\\_categories%3A83&landing\\_from=73303](https://www.ema.europa.eu/en/search?f%5B0%5D=ema_med_status%3A100108&f%5B1%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B2%5D=ema_medicine_type_fields%3Afield_ema_advanced_therapy&f%5B3%5D=ema_search_categories%3A83&landing_from=73303).
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验默示许可 [EB/OL]. [2024-03-28]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255eb0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《间充质干细胞防治移植宿主病临床试验技术指导原则》《罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则》的通告 (2024年第7号) [EB/OL]. (2024-01-18) [2024-03-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/08bd57e996a5e9de6f920f626d9ab149>.
- [15] 唐凌, 张杰, 赵伯媛, 等. 罕见病药物临床研发的审评考虑 [J]. 罕见病研究, 2022, 1 (1): 78-83.
- [16] U. S. Food and Drug Administration. Package Insert-Luxturna [EB/OL]. (2017) [2024-03-28]. <https://www.fda.gov/media/109906/download>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行）》的通告 (2022年第33号) [EB/OL]. (2022-06-06) [2024-03-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/058e0d665b785e79b7f4f24de1dc970c>.
- [18] U. S. Food and Drug Administration. Package Insert-Vyjuvek [EB/OL]. (2023) [2024-03-28]. <https://www.fda.gov/media/168350/download?attachment>.
- [19] U. S. Food and Drug Administration. Clinical review memo-vyjuvek [EB/OL]. (2023) [2024-03-28]. <https://www.fda.gov/media/169435/download?attachment>.
- [20] Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, et al. *In vivo* topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial [J]. Nat Med, 2022, 28 (4): 780-788.
- [21] Guide SV, Gonzalez ME, Bagci IS, et al. Trial of beremagene geperpavec (B-VEC) for dystrophic epidermolysis bullosa [J]. N Engl J Med, 2022, 387 (24): 2211-2219.
- [22] 张皖晋, 卓阳, 孙搏. 欧美罕见病药物研发的监管机制分析及启示 [J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42 (2): 85-90.
- [23] Chen R, Liu S, Han J, et al. Trends in rare disease drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2024, 23 (3): 168-169.
- [24] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则》的通告 (2023年第60号) [EB/OL]. (2023-12-29) [2024-03-28]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/29a3f634b5ece698d65c372c28ea5fe6>.

(收稿: 2024-02-15 录用: 2024-03-30)

(本文编辑: 董雪)