

# 促进罕见病基因疗法创新研发和注册的路径研究

## Expedited registration pathways of gene therapy for rare diseases

黄云虹, 赵晨阳, 王晶,  
鲁爽, 高晨燕

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京  
100022)

HUANG Yun - hong ,  
ZHAO Chen - yang ,  
WANG Jin , LU Shuang ,  
GAO Chen - yan

( Center for Drug Evaluation , National  
Medical Products Administration , Beijing  
100022 , China)

收稿日期: 2022 - 09 - 20

定稿日期: 2022 - 10 - 10

作者简介: 黄云虹(1973 - ) 博士, 助理研究员,  
主要从事细胞和基因治疗产品临床  
审评研究

通信作者: 高晨燕, 主任药师

Tel: (010) 85243080

E - mail: gaocy@cde.org.cn

**摘要:** 罕见病发病率很低但种类繁多, 受影响的群体数量大, 且发病早、病情重、预后差、多数缺乏有效治疗手段, 成为个人、家庭和社会的巨大负担。绝大多数罕见病是遗传病, 存在基因异常。近年来, 随着人类基因组图谱的确定和测序技术的进步, 对多个罕见病致病基因、基因变异的致病机制及基因型和临床分型关系的研究获得突破, 多款基因治疗药物获得各国药品监管机构的批准, 用于治疗罕见病。我国已经发布多个鼓励罕见病药品注册政策文件。本文以治疗脊髓性肌萎缩症的基因药物为例, 介绍该类药物如何适用我国药品监管政策中加快药品注册的路径, 为促进我国罕见病药品创新研发, 加速临床急需的药品上市提供参考。

**关键词:** 儿童用药; 基因治疗; 罕见病; 脊髓性肌萎缩症; 科学监管

**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.24.027

**中图分类号:** R95      **文献标志码:** C

**文章编号:** 1001-6821(2022)24-3060-05

**Abstract:** Rare diseases are a general term for a large number of low incidence diseases, affecting a large number of patients. They are characterized by early onset, seriously phenotype, poor prognosis, and lack of effective treatment, resulting in a huge burden to patients, families and society. The vast majority of rare diseases are genetic diseases with genetic abnormalities. In recent years, with the determination of the human genome map and the progress of sequencing technology, breakthroughs have been made in the research on the pathogenic genes of several rare diseases, the pathogenic mechanism of gene variation and the relationship between genotype and clinical typing. Especially in recent years, with the development of gene vector and editing technology, many gene therapy drugs have been approved by several regulatory agencies worldwide for the treatment of rare diseases. China government has issued multiple policies to encourage the registration of rare disease drugs. Taking genetic drugs for treating spinal muscular atrophy as an example, this paper will discuss that how to apply the expedited registration pathways, so as to provide reference for promoting the innovative research and development of rare disease drugs in China and meet urgent needs in clinic.

**Key words:** pediatric medication; gene therapy; rare disease; spinal muscular atrophy; scientific supervision

罕见病即发病率极低的疾病,也是人类医学面临的巨大挑战之一,拥有有效治疗药物的罕见病不到5%,其主要原因在于研发积极

性不高。因此,全球范围内的药品监管部门对罕见病用药的研发均给予必要的鼓励、支持和保护。我国罕见病人群体比例不大,但绝对数量非常大。我国随着药品审评审批制度改革的不深入,对罕见病用药的研发给予了多项鼓励政策和加快研发的路径。希望相关企业和研发机构充分利用相关政策的,加速我国罕见病用药的研发,早日使更多的罕见病患者获益。

### 1 罕见病的困境

罕见病流行率很低,但种类多达 7 000 余种,罕见病患者群体绝对数量非常大,粗略统计约占世界人口约 7%<sup>[1]</sup>。由于每一种疾病的患者基数相对较小,在诊疗过程中遇到诸多困难,首先是临床经验较少导致的漏诊或误诊。更值得关注的是目前 90% 以上的罕见病没有有效的治疗方法。究其原因是因为罕见病基础研究相对滞后;对药企科研能力要求较高,研发投入大;同时目标患者市场相对较小,药物上市后的收入非常有限难以保证利润,企业缺乏动力在罕见病上投入太多资源等<sup>[2-3]</sup>。

鼓励和促进罕见病药物研发,提升药品可及性、减轻患者负担是全社会面临的共同问题,需要国家进行整体设计,通过多环节多职能部门协调配合逐步解决。近年来,随着社会各界对于罕见病的重视,国家推出了多种的政策支持,加强罕见病研究、诊疗和药品研发供应,完善罕见病医疗保障体系,并于 2018 年 5 月联合发布了中国《第一批罕见病目录》<sup>[4]</sup>共收录了 121 种疾病。

目前对种类繁多的罕见病人体基因功能和致病机制的研究仍非常有限。由于疾病的发生往往涉及多基因指导的庞大的蛋白质调控网络,因此,目前基因治疗的应用领域多为致病机制比较明确的疾病,包括单基因遗传病(罕见病)和恶性肿瘤等。由于传统药物研发慢慢进入瓶颈期,新药研发难度越来越大,而很多罕见病的药物研发还是处女地,导致我国大多数罕见病仍缺乏有效治疗药物。

### 2 罕见病的基因治疗前景广阔

已知的罕见病中,80% 属于基因缺陷疾病,患者在出生时或者儿童期即可发病,病情进展迅速,死亡率高。传统的药物一般通过减缓临床症状来发挥作用,是治标的方法,并不能根治疾病。相比之下,基因治疗(Gene therapy)是通过修复致病基因,或者导入正确基因从而达到治疗效果的一种手段,在基因层面治疗疾病,是治本的方法,还可能杜绝长期治疗。

相比于传统药物,针对罕见病研发基因治疗药物

兼具临床+研发优势。首先在临床上的优势:基因缺陷疾病致病基因明确,直接针对缺陷的 DNA 治疗,摆脱了“不可成药”靶点的困境。其次,在药物研发上的优势:从 20 世纪 70 年代初首次提出基因治疗的概念至今,随着生物科技的高速发展,目前核酸合成和递送技术已相对成熟,尤其以在 2020 年获“诺贝尔化学奖”的 CRISPR/Cas9 技术为代表的基因编辑技术,可实现对基因的定向编辑,引领了革命性突破。

根据基因治疗药物使用方式,可分为体内治疗和体外治疗。体内基因治疗是通过载体或直接将遗传物质引入患者体内,随后遗传物质再传递到患者的细胞中来实现所需的生物学效应。体外基因疗法则是将自体或健康供体细胞在体外对目的基因进行校正、敲除或增加,然后筛选经正确编辑的细胞再将其回输患者体内,可以产生正常的功能。

目前被批准的罕见病基因治疗药物从技术上基本可以分为 3 大类:小核酸类药物,病毒载体类和基因修饰细胞类。从第 1 个罕见病基因治疗药物于 2004 年上市以来,短短十余年时间,已有 19 种基因治疗药物获得不同国家的监管部门批上市用于罕见病治疗(表 1),尤其近 5 年内共有 14 种罕见病基因治疗获批上市。随着生物技术的突破,尤其是病毒载体和基因编辑技术的成熟和工艺优化,采用载体递送和基因编辑技术的基因治疗药物研发迅速,其商业化速度明显快于传统药物。

我国在罕见病基因治疗药物研发和药品注册申报方面起步较晚,目前仅有益于治疗脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)的诺西那生钠注射液(Spinraza)于 2019 年在我国上市。

### 3 我国罕见病药物注册监管政策

面对我国上千万罕见病患者面临的“治疗难”的问题,国家从多方面、多角度制定和实施了多项政策措施。

尤其为促进罕见病药品创新研发,加速临床急需的药品上市,我国已经发布多个鼓励罕见病药品注册特别是新药注册的政策文件,以加强研制指导和缩短药品注册时限。早在 2009 年原国家食品药品监督管理局制定的《新药注册特殊审批管理规定》<sup>[5]</sup>,2015 年和 2017 年中共中央办公厅和国务院办公厅印发的《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》<sup>[6]</sup>《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》<sup>[7]</sup>等多份政策文件中,强调对治疗罕见病的创新药在注册申请时给予鼓励政策,优先配置

表 1 全球获批上市用于罕见病的基因治疗药物

Table 1 Approved gene therapy drugs for rare diseases worldwide

药物名称	靶点	基因治疗技术	适应症	最早上市时间和国家/地区
体外基因疗法				
Strimvelis	腺苷脱氨酶基因	基因修饰自体干细胞	腺苷脱氨酶缺乏性重度联合免疫缺陷症患者	2016 年 5 月 欧盟
Zynteglo	$\beta$ -珠蛋白基因	基因修饰自体干细胞	输血依赖性 $\beta$ -地中海贫血	2019 年 5 月 欧盟
Libmeldy	芳基硫酸酯酶-A 基因	基因修饰自体干细胞	早发性异染性脑白质营养不良	2020 年 12 月 欧盟
Skysona	ABCD1 基因	基因修饰自体干细胞	脑肾上腺脑白质营养不良	2021 年 7 月 欧盟
体内基因疗法				
Macugen	血管内皮生长因子 (VEGF165 亚型)	寡核苷酸	新生血管性年龄相关性黄斑变性	2004 年 12 月 美国
Glybera	脂蛋白脂肪酶基因	AAV 载体转导基因	脂蛋白脂肪酶缺乏	2012 年 欧盟
Kynamro	载脂蛋白-100 基因的 mRNA	反义寡核苷酸	高胆固醇疾病纯合子家族性高胆固醇血症	2013 年 1 月 美国
Exondys 51	杜氏肌营养不良症基因的 pre-mRNA	反义寡核苷酸	杜氏肌营养不良症	2016 年 9 月 美国
Spinraza	存活运动神经元 2 基因	反义寡核苷酸	脊髓性肌萎缩症	2016 年 12 月 美国
Luxturna	RPE65 基因	AAV 载体转导基因	Leber 先天性黑蒙 2 型	2017 年 美国
Tegsedi	淀粉样蛋白基因的 RNA	反义寡核苷酸	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	2018 年 7 月 欧盟
Onpattro	转甲状腺素蛋白 mRNA	小干扰 RNA	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	2018 年 美国
Zolgensma	存活运动神经元 1 基因	AAV 载体转导基因	小于 2 岁脊髓性肌萎缩症儿童	2019 年 5 月 美国
Givlaari	氨基乙酰丙酸合成酶 1 mRNA	小干扰 RNA	12 岁及以上的急性肝卟啉症	2019 年 11 月 美国
Vyondys53	杜氏肌营养不良症基因	反义寡核苷酸	外显子 53 跳跃的杜氏肌营养不良症	2019 年 12 月 美国
Waylivra	ApoC-III	反义寡核苷酸	家族性乳糜微粒血症综合征成年患者辅助疗法	2019 年 5 月 欧盟
Viltepso	杜氏肌营养不良症基因	反义寡核苷酸	杜氏肌营养不良症基因发生 53 外显子跳跃基因突变的杜氏肌营养不良症	2020 年 8 月 美国
Oxlumo	羧基氧化酶 1 mRNA	反义寡核苷酸	原发性高草酸尿症 1 型	2020 年 11 月 欧盟
Leqvio	低密度脂蛋白胆固醇基因的 mRNA	小干扰 RNA	动脉粥样硬化性心血管疾病成年患者或需要进一步降低低密度脂蛋白胆固醇的杂合子家族性高胆固醇血症	2020 年 12 月 欧盟

资源进行技术审评、沟通交流、现场核查、药品检验等。

2019 年 12 月新版《药品管理法》<sup>[8]</sup> 更加明确地将治疗罕见病的新药予以优先审评审批政策写入法律。2020-07-01 实施的《药品注册管理办法》<sup>[9]</sup> 总结了既往政策的实施经验,设置了突破性治疗药物、附条件批准、优先审评审批及特别审批程序等四条加快药品注册的政策。系统且全面地覆盖了药品注册的多种情形,药物研发人员可以根据情况申请适用(图 1)。



图 1 2020 年《药品注册管理办法》规定的加快药品注册的政策

Figure 1 Accelerate drug registration policies in 2020 《Provisions for Drug Registration》

#### 4 加快基因治疗药物研发和注册申报的路径

以下将以 SMA 的基因治疗药物的临床研发和注册为例,探讨如何适用我国加快药品注册的政策。

SMA 是一种常染色体隐性(5q)遗传的神经退行性疾病,是导致两岁以下婴幼儿死亡的头号遗传性疾病<sup>[10]</sup>。被收录于国家卫健委等五部委 2018 年 5 月联合发布的中国《第一批罕见病目录》<sup>[4]</sup>。SMA 病因是由患者主要合成运动神经元存活蛋白的基因 1 (SMN1) 突变致运动神经元内 SMN 蛋白耗竭。该基因异常在常规人群中携带率高(约 1/40 ~ 1/50),导致新生儿中发病率较其他罕见病高(约 1/6 000 ~ 1/1.0 × 10<sup>4</sup>)。是对患者生存及健康造成重大威胁的罕见病,SMA 的临床表现差异较大,肌无力和肌萎缩是最典型症状。根据患者发病年龄和获得的最大运动里程碑,由重到轻分为 5 型(表 2)。

目前,全球共有 3 种治疗 SMA 的药物获批上市,分别为病毒载体基因治疗药物 Zolgensma(Onasemnogene abeparvovec-xioi)、小核酸类药物诺西那生钠注射液(Spinraza)和小分子化学药物利司扑兰(Evrysdi)。

表2 脊髓性肌萎缩症的临床分型及预后

Table 2 Clinical classification and prognosis of spinal muscular atrophy

脊髓性肌萎缩症的临床分型				
分型	发病年龄	最大运动功能	预期寿命	SMN2 拷贝数
0型	胎儿期	无, 出生后需要呼吸支持	<1月龄~1岁	1个
1型	0-6月龄	无法独坐, 严重肌张力减退及对称性肌无力导致无法支撑自己头部, 吞咽和喂养困难。	<2岁	1-3个
2型	6-18月龄	无法行走	20-40岁	2-4个
3型	>18月龄	可以独自站立并行走, 但随着病情的发展, 可能出现行走困难	成人	3-5个
4型	20-30岁	缓慢衰退	成人	4-8个

前两者为基因治疗药物, 可通过不同的作用机制, 给药方式, 不同程度改善 SMA 患者运动功能及生存质量。

根据网站公开数据, 截止 2022 年 7 月, 诺西那生钠注射液和利司扑兰已在中国获批上市<sup>[11-12]</sup>, Zolgensma 已许可开展临床试验<sup>[13]</sup>。同时我国还有多个自主研发的治疗 SMA 的病毒载体基因治疗药物也开始进入临床研发阶段。

目前四条加快药品注册的政策中, 除外特别审批是针对突发公共卫生事件应急所需防治药品实行, 不适用罕见病基因治疗药物外, 其他 3 条加快途径都可在研发和注册时从以下几个角度考虑适用。

#### 4.1 申请突破性治疗药物

**申请时间** 获得药物临床试验默示许可后至 III 期临床试验开展前。根据目前 SMA 基因治疗药物临床试验的分期, 在确证性临床试验开展前都可以进行申请。

**申请条件** 首先, 在适应症选择上, 根据 SMA 的临床分型, 尤其针对 SMA1 型和 2 型, 患儿生存期短且严重影响生存质量, 是较适合申请突破性治疗药物的适应症。其次, 从疾病诊疗现状上, 目前已上市药物仅可改善 SMA 患者运动功能及生存质量, 尚存在明显的临床需求, 基因治疗药物的作用机制为对因治疗, 且明显具有创新性。最后, 从申请需要提供的数据上, 需要提供早期注册临床研究中获得的有效性数据, 也即临床试验中采用患者运动功能或生存率(1 型患者) 等临床有效性指标对比现有的药物是够存在明显优势。

#### 4.2 申请附条件批准上市

**申请时间** 提交上市申请时。同时要注意, 前期需经过与药监部门的沟通。对于 SMA 基因治疗药物此类罕见病药物, 目前均较难以开展较大规模的临床研究。因此一般情况下, 需要最早在确证性临床试验开始前, 并根据项目进展情况, 持续与药监部门对包括关键临床试验设计、上市所附条件和上市后需要完成的工作及时限等进行讨论并达成一致。

**申请条件** 首先, 在适应症选择上, 同样适合针对 SMA 1 型和 2 型这样严重危及生命且无有效治疗手段的亚型型较适合作为最合适的适应症。其次, 需要提交数据显示, 确证性临床试验的早期结果或公认的替代终点等疗效数据明显优于现有的治疗药物。

#### 4.3 申请优先审评审批

**申请时间** 提交上市申请时。

**申请条件** 首先对于具体的罕见病, 需参考国家卫生健康委员会等部门联合发布的我国罕见病目录。SMA 已列入该目录, 符合条件。其次, 该药物的初步临床试验结果能显示出与已有药品相比有明显临床价值。此外, 对于前期已纳入突破性治疗药物程序, 以及经沟通后符合附条件批准的药物可直接申请优先审评审批。

#### 5 讨论

罕见病种类繁多。我国总患病人数绝对数量非常大。由于罕见病的基础研究少, 用药患者人群少, 研发成本高, 收回成本时间长, 影响了对罕见病用药研发积极性, 加之传统的药物研发进入瓶颈期, 导致多数罕见病缺乏有效的治疗对策, 给患者及其家庭造成巨大的身体、心理和经济负担, 并造成严重的全球负担。已知的罕见病中, 80% 属于基因缺陷疾病。随着近年来生物技术的高速发展, 基因治疗通过治本即在致病基因层面治疗疾病, 发展迅速, 前景广阔。目前全球已有多种罕见病基因治疗药物获批上市。为解决我国罕见病患者用药困难, 国家有多种政策对罕见病用药的研发必须给予鼓励、支持和保护。尤其在近年的审评审批制度改革过程中, 对创新药的研发给予了相应的鼓励政策, 包括多条加快药品注册的政策。罕见病基因治疗药物可在研发和注册时可以根据疾病的特殊性和药物的独特性从多个方面合理适用, 以便能尽快推进研发, 使我国罕见病患者获益。

#### 参考文献:

- [1] 人民网. 《中国罕见病定义研究报告 2021》发布 [EB/OL]. 北京: 人民网 2021-09-11 [2022-06-06]. <http://health.people.com.cn>

- ple.com.cn/n1/2021/0913/c14739-32225468.html.
- [2] VILLALÓN - GARCÍA I, ÁLVAREZ - CÓRDOBA M, SUÁREZ - RIVERO J M, *et al.* Precision medicine in rare diseases [J]. *Diseases*, 2020, 8(4): 42.
- [3] FAVIEZ C, CHEN X, GARCELON N, *et al.* Diagnosis support systems for rare diseases: A scoping review [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2020, 15(1): 94.
- [4] 国家卫生健康委员会. 关于公布第一批罕见病目录的通知 [EB/OL]. 北京: 国家卫生健康委员会, 2018-05-11 [2022-06-29]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml>.
- [5] 国家药品监督管理局. 新药注册特殊审批管理规定 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2009-01-09 [2020-12-31]. [http://www.gov.cn/gzdt/2009-01/09/content\\_1200852.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2009-01/09/content_1200852.htm).
- [6] 国家药品监督管理局. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2015-08-18 [2022-06-31]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxxg/ggzhcfcg/20150818101201640.html>.
- [7] 中国政府网. 中共中央办公厅 国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》 [EB/OL]. 北京: 中共中央办公厅 国务院办公厅, 2017-10-08 [2020-10-18]. [http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content\\_5230105.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2017-10/08/content_5230105.htm).
- [8] 中国人大网. 中华人民共和国药品管理法 [EB/OL]. 北京: 中国人大网, 2019-08-26 [2020-06-31]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/201908/26a6b28dd83546d79d17f90c62e59461.shtml>.
- [9] 国家药品监督管理局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2020-03-30 [2020-06-31]. [https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330\\_313670.html](https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html).
- [10] JEDRZEJOWSKA M, MILEWSKI M, ZIMOWSKI J, *et al.* Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: The number of *SMN2* gene copies, deletion in the *NAIP* gene and probably gender influence the course of the disease [J]. *Acta Biochim Pol* 2009, 56(1): 103-108.
- [11] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 上市药品信息详细信息 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局 药品审评中心, 2022-05-20 [2022-06-29]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=ac519803e9ad3135cc114ec2748b740f>.
- [12] 国家药品监督管理局 药品审评中心. 上市药品信息详细信息 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局 药品审评中心, 2022-06-06 [2022-06-29]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=6a0e5c041eece15cfaab1603b5fc7254>.
- [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]. 北京: 国家药品监督管理局 药品审评中心, 2021-12-31 [2022-10-20]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/b40868b5e21e038a6aa8b4319d21b07d>.

(本文编辑 孟海峰)

## • 信息动态 •

### 国家药品监督管理局药品审评中心关于发布《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》的通告 (2022年第38号)

引自: 国家药品监督管理局 药品审评中心. 国家药品监督管理局药品审评中心关于发布《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》的通告(2022年第38号) [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局 药品审评中心, 2022-11-07 [2022-11-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cd0b414826862271694b629472e3964c>.

为了规范和指导化学仿制药口服调释制剂的药学研发,在国家药品监督管理局的部署下,药审中心组织制定了《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》。

本指导原则主要适用于化学仿制药口服固体调释制剂,阐述乙醇剂量倾泻试验的具体试验方法设计,为化学仿制药口服调释制剂的药学研发和使用提供技术指导参考。若申请免除乙醇剂量倾泻试验研究,应提供充分的理由和依据。

本指导原则明确了化学仿制药口服固体调释制剂乙醇剂量倾泻试验的具体试验方法设计,如试验样品选择、溶出条件选择、溶出曲线评估、结果分析等。