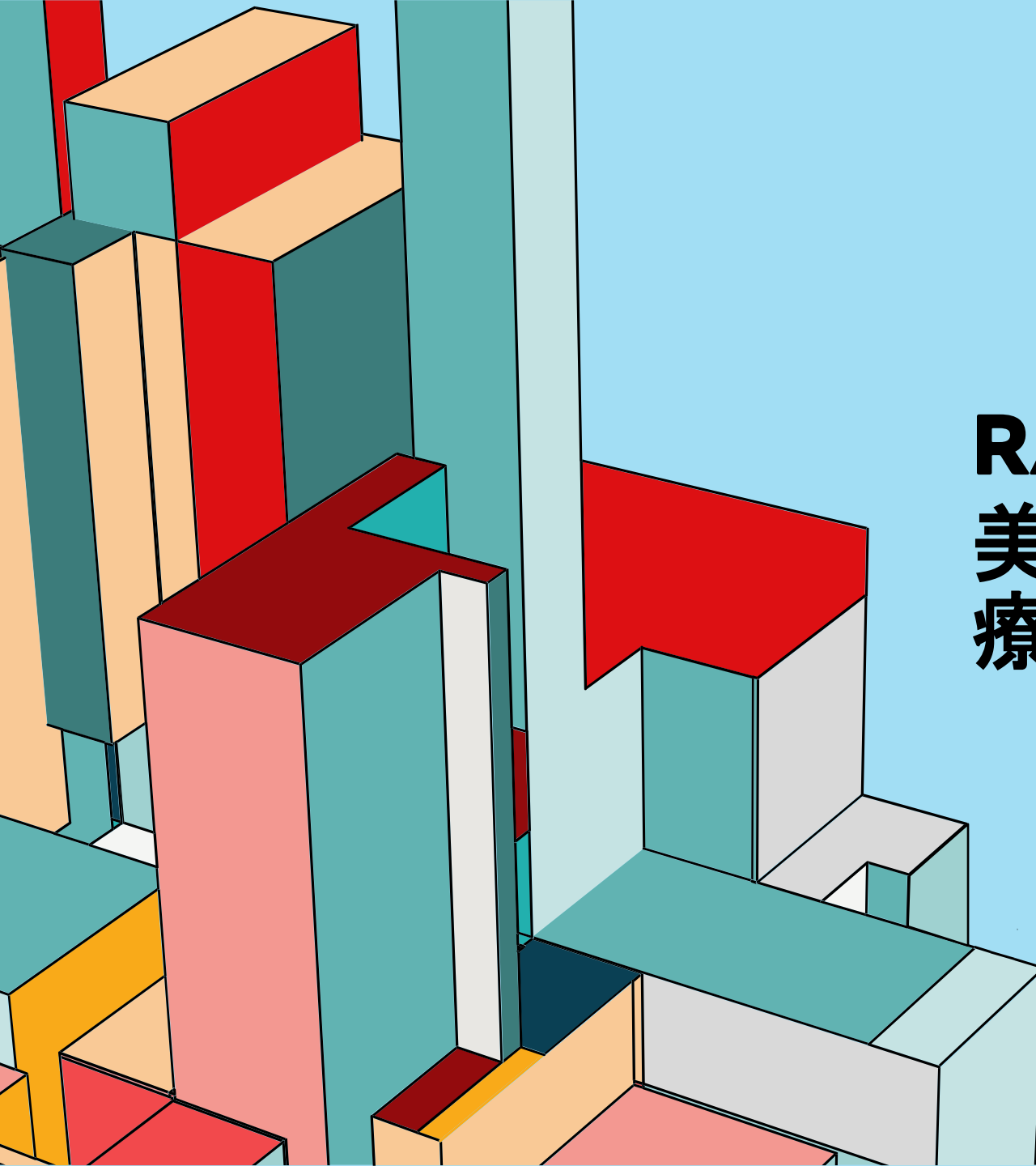




RAPS會議分享： **美國及歐盟兒科罕藥基因治療的法規、倫理與科學考量**

蔡懿玲

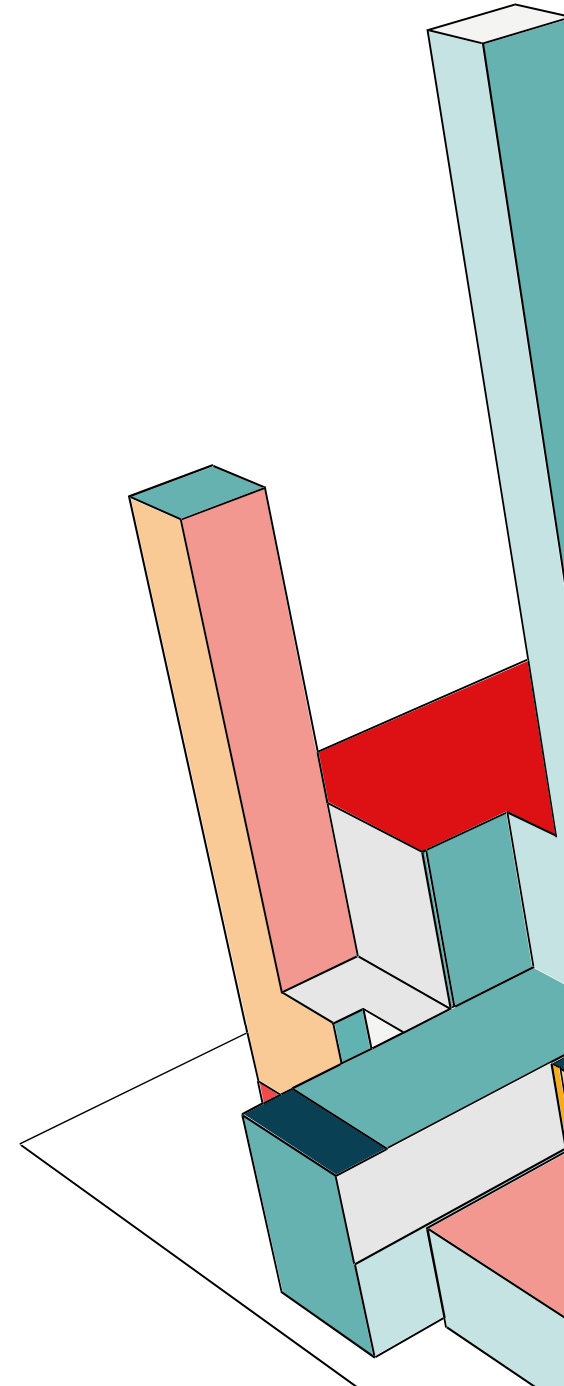
台灣醫藥品法規學會 副秘書長

國立臺北護理健康大學 健康事業管理系 助理教授

2025年11月23日

參考資料

- Regulatory Considerations for Gene Therapy in Paediatric Patients by Johnathan Akers and Giovanni Lesa @ 2025 RAPS Euro Convergence
- FDA Programs to Accelerate Innovation in Treating Unmet Medical Needs by Hagit Marchaim @ 2025 RAPS Euro Convergence
- The Regulatory Landscape of FDA-Approved Medicinal Products for Rare Pediatric Diseases by Emma Yang @ 2024 RAPS Convergence
- FDA official website
- EMA official website



大綱

- 兒科基因療法研究挑戰
- 美國及歐盟的罕藥監管法規
- 罕藥開發之法規策略

基因療法定義

美國(US FDA)

- **法源:**21 CFR 312.3 & FDA Guidance 2020
- **定義:**基因療法產品是一種人類基因轉移產品，透過修飾或表達基因序列來發揮作用，包括直接或透過載體將遺傳物質引入體內，涵蓋體內 (in vivo) 和體外 (ex vivo) 方法。

截至 2025 年5月：

FDA 已核准40 種成人基因療法和 11 種兒科基因療法

歐盟(EMA)

- **法源:**Directive 2001/83/EC, Annex I, Part IV
- **定義:**GTMPs 為包含或由重組核酸組成的生物藥品，用於調節、修復、取代、添加、刪除遺傳序列，具直接治療、預防、診斷效果。排除傳染病疫苗。

EMA 已核准 17 種成人基因療法和 8 種兒科基因療法

兒科罕藥基因治療的四大核心挑戰

科學挑戰

- 發育中的身體與免疫系統
- 對病毒載體的既有免疫力
- 目標組織的特徵與細胞快速分裂

臨床挑戰

- 極小的患者群體
- 試驗設計非標準化:單臂研究、缺乏隨機化
- 依賴外部對照組,如自然病史研究

倫理挑戰

- 知情同意的複雜性:監護人同意與兒童同意
- 風險最小化、避免治療誤解、避免基於絕望加入試驗
- 贊助商的長期責任:監測、尊重自主權、提供社會心理支持

安全挑戰

- 不必要的免疫系統
- 病毒載體相關風險
- 長期風險:致癌性(插入性突變)、發育毒性、遺傳性傳播的風險

美國的靈活創新 VS 歐盟的整合管理

美國 FDA
靈活、合作、加速

關鍵機制:

- 以里程碑為導向的對話
- 突破性療法認定(Breakthrough Therapy Designation-BTD)
- 再生醫學先進療法 (Regenerative Medicine Advanced Therapy-RMAT)
- 創新的試辦計畫(Pilot Programs)

歐盟 EMA
結構化、強制性、生命週期方法

關鍵機制:

- 兒科研究計畫 (Paediatric Investigation Plan, PIP)
- 優先藥物計畫 (PRiority Medicines-PRIME)
- 以法規為中心的整合

美、歐、日 罕藥開發激勵措施

激勵措施類別	美國（FDA）	歐盟（EMA）	日本（PMDA）
市場獨占／保護	核准後享有 7 年的市場獨占期。	核准後享有 10 年的市場獨占期。	核准後享有 10 年上市後再審查期間（re-examination period）
財務補助與稅務抵減	合格臨床試驗支出可申請稅務抵減。 提供臨床試驗補助金。	不提供直接稅務抵減或補助。	提供研發經費補助及稅務抵減優惠。
費用減免／豁免	罕藥許可證申請免繳審查費用（PDUFA 費用）。	針對方案諮詢及科學建議費用減免。核准申請費用減免。	新藥上市審查申請費及事前諮詢費大幅減免。
法規支援與指導	透過「快速通道」或「突破性療法」提供頻繁互動與密集指導。	提供正式的方案諮詢，並透過 PRIME 計畫加強互動。	優先審查資格。提供優先諮詢與指導服務。 藥價加成優惠。

US FDA RDEA 試辦計畫 (罕藥)

RARE DISEASE ENDPOINT ADVANCEMENT

解決罕見疾病療效評估難題

2022 年10月公告
2023年7月起開始申請

核心價值

解決特定開發障礙：
許多罕病缺乏標準工具評估療效終點，傳統指標不可行，創新指標風險高。

深度合作：
與 FDA 專家早期舉行深度會議（最多 4 次），開發並驗證創新終點（如生物標記）。

適用對象

適用於 Pre-IND 或 IND 階段（或正在進行天然史研究者也可）且針對罕見疾病提出「新療效終點」的開發計畫。

一季最多接受一個申請案，一年最多三個。

預期效益

降低風險：
提前獲得監管機關認可療效終點，

公開分享：
贊助商需同意公開分享新終點的開發經驗，推動整個領域發展。

US FDA START 試辦計畫 (罕藥)

2023 年10月公告

(SUPPORT FOR CLINICAL TRIALS ADVANCING RARE DISEASE THERAPEUTICS)

加速已有臨床概念驗證 (POC) 的罕見疾病療法進入上市申請階段

核心價值

即時溝通：

特定的 FDA 窗口聯繫，
提供高頻率、非正式的快
速反饋。

解決特定開發障礙： 針對
臨床試驗設計、對照組選
擇、統計分析計畫等具體
問題，提供快速反饋。

適用對象

IND階段。

CBER (生物製品中心)：
針對基因治療和細胞治療，
且是用於罕見疾病導致的
嚴重失能或死亡。

CDER (藥品中心)：
重點關注罕見的神經退行
性疾病。

預期效益

降低風險：

快速解決關鍵臨床試驗
(Pivotal Trial) 設計卡關
問題。

加速上市：

更有效率地推進至
BLA/NDA 申請階段。

US FDA RDEP 試辦計畫 (罕藥)

RARE DISEASE EVIDENCE PRINCIPLES 罕見疾病證據原則

2025 年9月公告

核心價值

在其Pivotal Trial啟動前，向FDA提出正式會議要求，審查小組將與申請人討論證據策略（包括何種「確證性」資料可用）。

深度合作：與FDA討論「審查時證據標準」的框架。

適用對象

適用於 Pre-IND 或 IND 階段。

- 療法針對非常小規模之罕見疾病族群／亞族群
- 疾病必須為已知的「先天遺傳缺陷」為主導病理機轉（Genetic defect）
- 疾病進程為功能快速惡化、導致重大失能或死亡的情況
- 沒有足夠替代療法能改變疾病進程

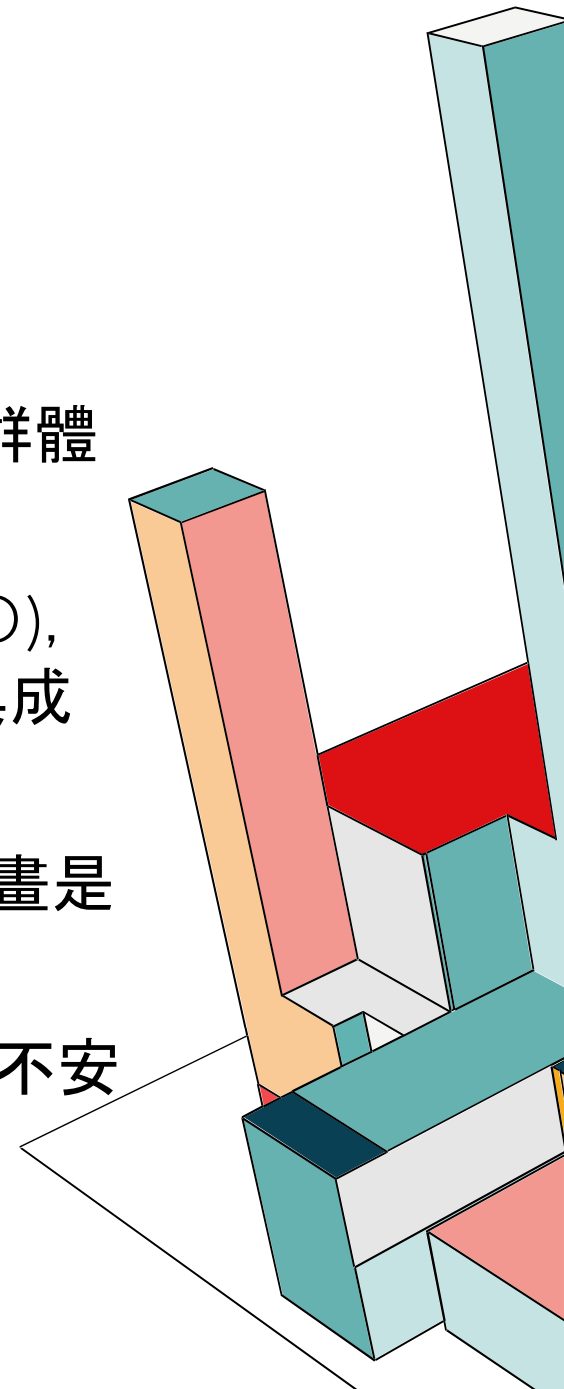
預期效益

彈性審核：

可接受「一個充分且良好控制的試驗（potentially 單臂）」加上強有力的輔助證據（如機制證據、生物標記、自然史資料、擴展使用資料等）作為「實質證據（substantial evidence）」基礎

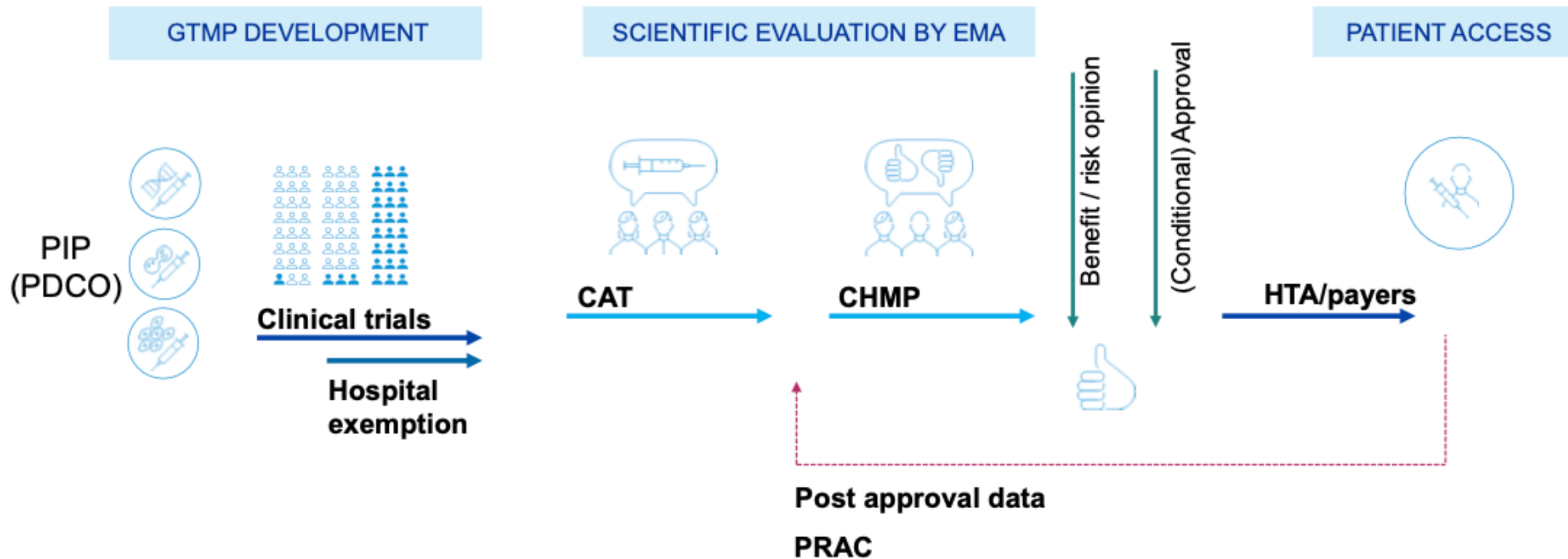
歐盟的基石：兒科研究計畫(PIP)的法律強制性

- 法源依據: Regulation (EC) No 1901/2006
- **PIP 定義**：一項全面的研發計畫，詳述藥物在所有相關兒科次群體中的研究方式，確保每個年齡層都能獲得適當的治療選擇。
- **提交時程**：應在產品開發的**早期階段**提交給兒科委員會 (PDCO)，通常是在成人第一期研究 (Phase I) 結束前，以確保兒科研究與成人研究同步進行。
- **法律約束力**：經同意的 PIP 具有完全的法律約束力，完成該計畫是提交任何新藥上市許可申請 (MAA) 的絕對先決條件。
- **豁免條件 (Waivers)**：疾病不發生在兒童身上、產品可能無效/不安全，或相較現有療法無顯著益處時可豁免。



Regulatory route to the EU market for GTMPs

歐盟GTMP上市的監管路徑



GTMP: gene therapy medicinal product
PDCO: Paediatric Committee
CAT: Committee for Advanced Therapies
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use
PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

兒科罕藥基因治療臨床試驗設計的共同點

:接受彈性與創新



- ✓ 接受較小的患者群體:承認大樣本量不可行，評估基於證據強度。
- ✓ 創新的試驗設計:接受適應性(adaptive)、貝氏(Bayesian)或其他新穎的統計方法。
- ✓ 單臂研究與外部對照:在安慰劑不符合倫理的情況下，接受使用單臂試驗，並依賴穩健的外部對照(如自然史數據、患者登記系統)。
- ✓ 替代與中期終點:願意考慮「合理可能預測臨床益處」的終點，以支持加速核准。
- ✓ 納入真實世界證據(RWE):鼓勵使用RWE支持試驗可行性與作為輔助證據。

長期追蹤(LTFU)的強制責任:上市後監測

- 核心原則: FDA與EMA皆要求在開發早期即整合長期追蹤策略。
- 需評估的長期風險/療效：
 - 延遲性不良事件：致癌風險、免疫介導併發症(Immune-mediated complications)
 - 療效喪失 (Loss of Efficacy)與基因表現的持久性/耐久性
 - 發育與成長的影響 (Development toxicity)
 - 與未來療法的相容性或重新給藥的可能性

兒科罕藥基因治療開發之法規策略

1 早期互動 (Early Engagement)

- 將與監管機關的互動視為核心開發里程碑
-

2 區域協調 (Global vs Regional)

- 平衡全球統一框架與區域法規的細微差異
-

3 善用獎勵途徑 (Incentive Leverage)

- 戰略性運用所有可用的獎勵途徑，最大化價值

4 長期佈局 (Long-Term Design)

- 從一開始就規劃產品的整體生命週期

1. 將「早期互動」列為核心里程碑

美國 FDA

機制: 突破性療法認定BTD、
再生醫療先進療法認定RMAT
及各類試辦計畫

策略價值:

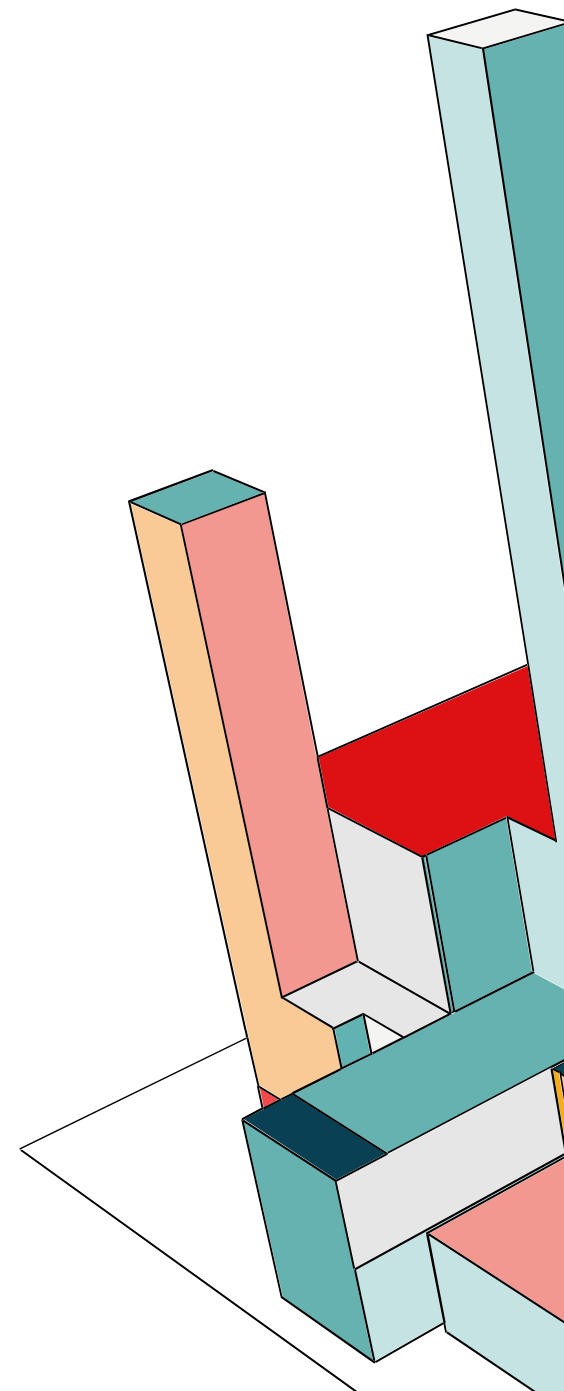
- ✓ 獲得監管流程優勢，且釋放計畫驗證訊號給投資人

歐盟 EMA

機制: 兒科研究計畫PIP

策略價值:

- ✓ PIP具法律約束力，其提交時程直接影響臨床前與早期臨床開發的進度



2. 平衡「全球法規協和」與「區域差異」

共同點

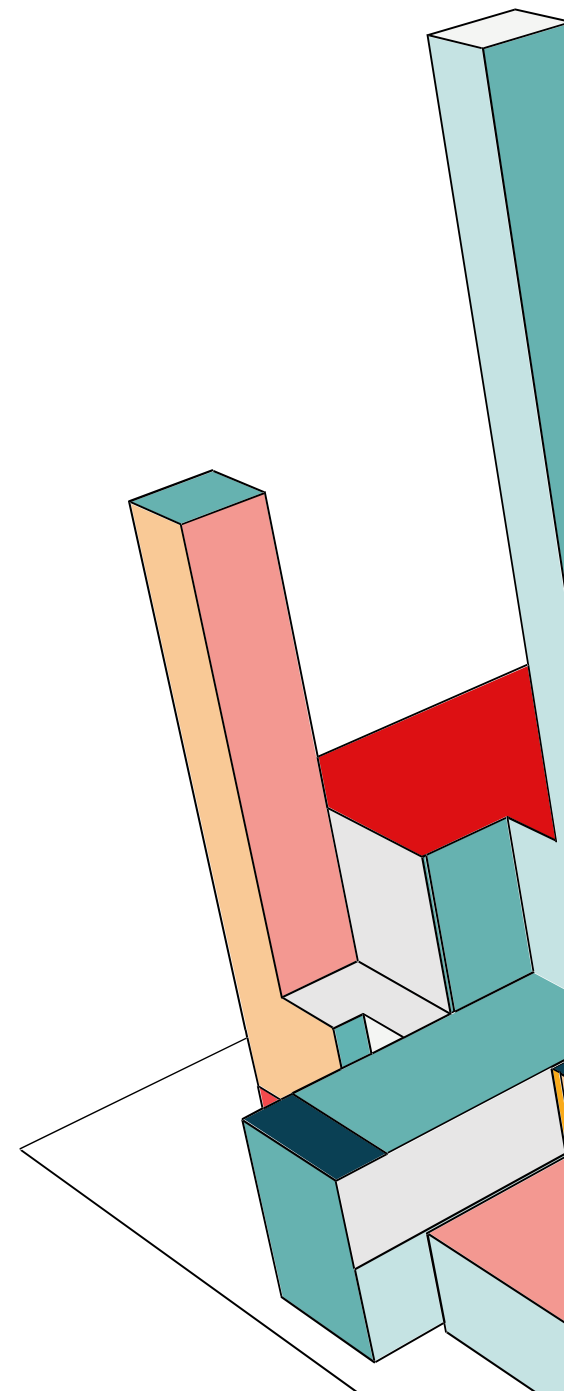
主要監管機關皆接受靈活的試驗設計，如單臂試驗、使用自然史數據等。

一個核心的全球臨床開發計畫是可行的。

關鍵差異

歐盟：兒科研究計畫PIP需為嚴謹、預先定義的計畫。

美國：互動彈性較大，強調以里程碑為導向的持續對話。允許在開發過程中進行調整。



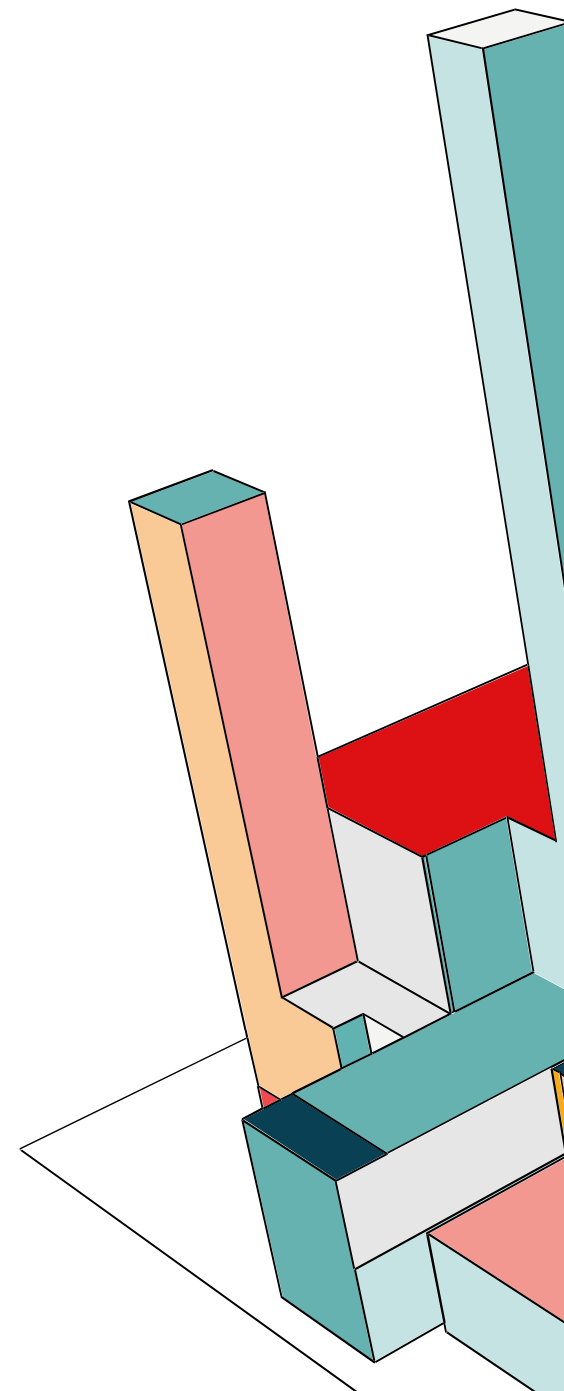
3. 戰略性運用所有「獎勵途徑」

選擇最高規格認定 (Targeting Premium Designations)

- **US 美國 RMAT (再生醫療先進療法認定)**：針對 GTMP 量身打造，比 BTD 提供更密集的互動與 CMC (化學製造管制) 彈性。
- **EU 歐盟 HUMN (高度未滿足醫療需求)**：在新法規架構下，爭取 HUMN 資格是確保獲得 10 年以上 最高市場獨佔權的關鍵途徑。

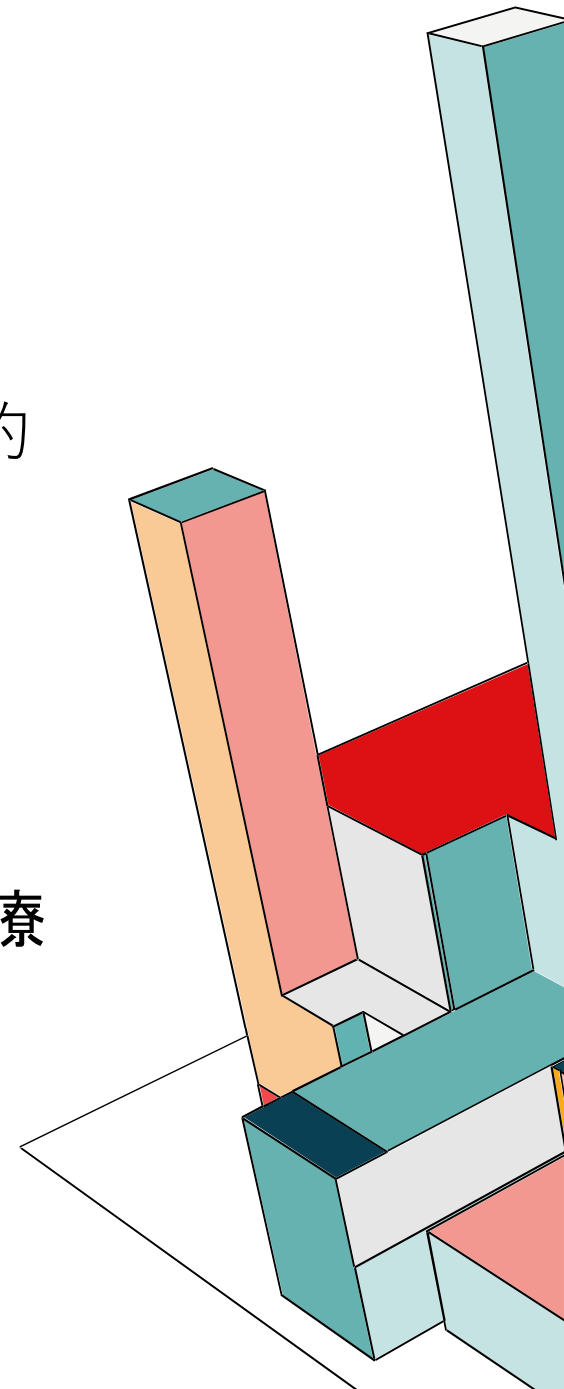
疊加使用罕藥獎勵措施

- **財務優勢**：透過 ODD (孤兒藥資格) 取得 **費用減免 (Fee Waivers)** 與 **稅務抵減**，降低開發成本。
- **資源獲取**：增加獲得政府補助 (Grants) 的機會，充實早期資金。



4. 從一開始即設計「長期追蹤 (LTFU)」

- 觀念轉變：LTFU 不是核准後的行政工作，而是產品生命週期的強制性組成部分。
- 監管現實：EMA 與 FDA 對上市後要求 (Post-market requirements) 極為嚴格。
- 建立單一全球患者登錄系統 (Global Patient Registry)。
- 從研究計劃開始即設計平台，確保能捕捉各國所需的安全性與療效數據，生成真實世界證據 (RWE)。



結論：

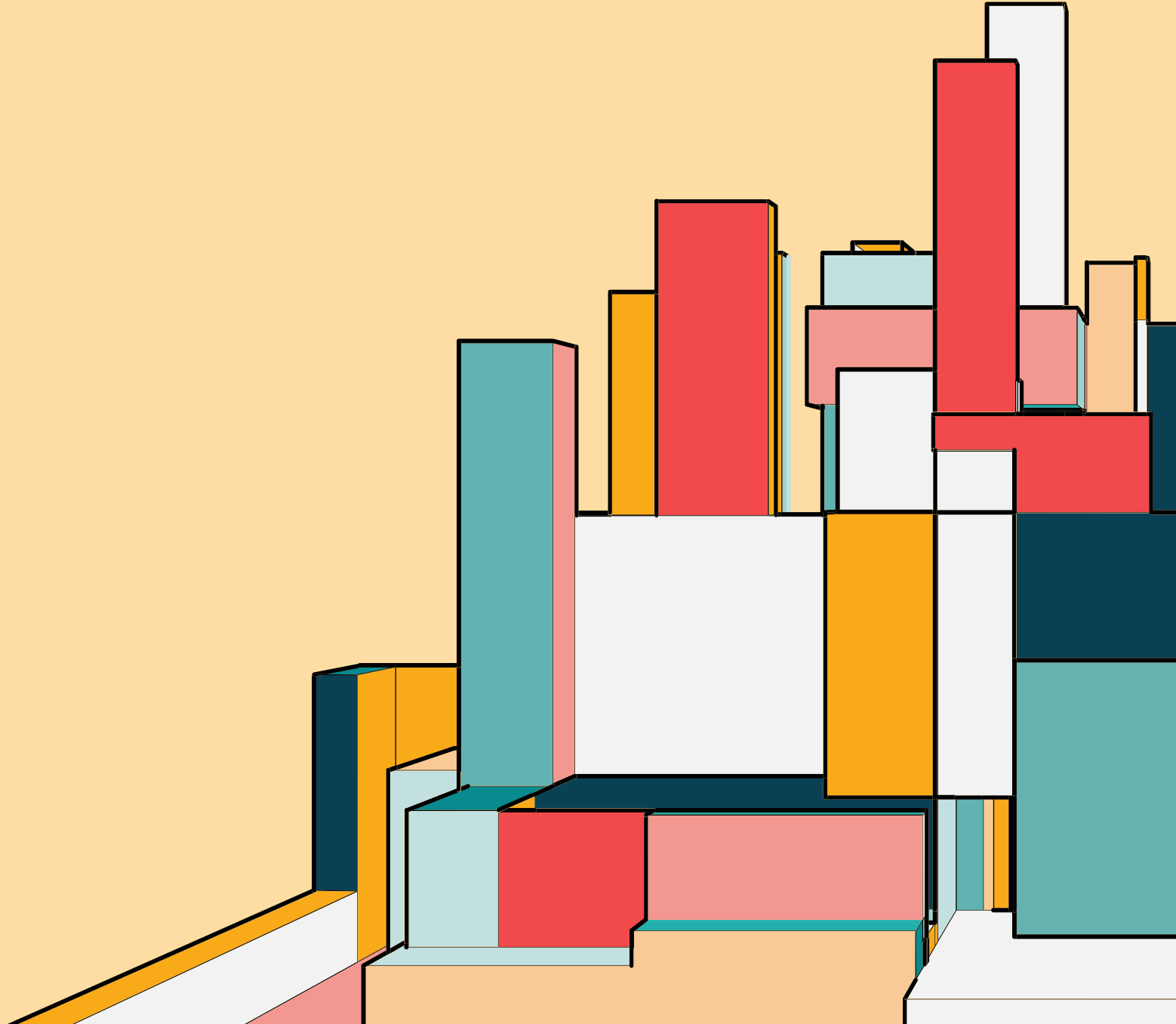
**兒科罕藥基因療法的成功
取決於科學、倫理與
法規策略的整合。**

謝謝聆聽

yilingtsai@ntunhs.edu.tw



BACK UP





FDA促進創新計畫

- 加強討論
- 加快審查
- 支持罕見疾病試驗獨特的臨床試驗設計和終點。
- 加速批准機制

FDA加速審批與互動機制

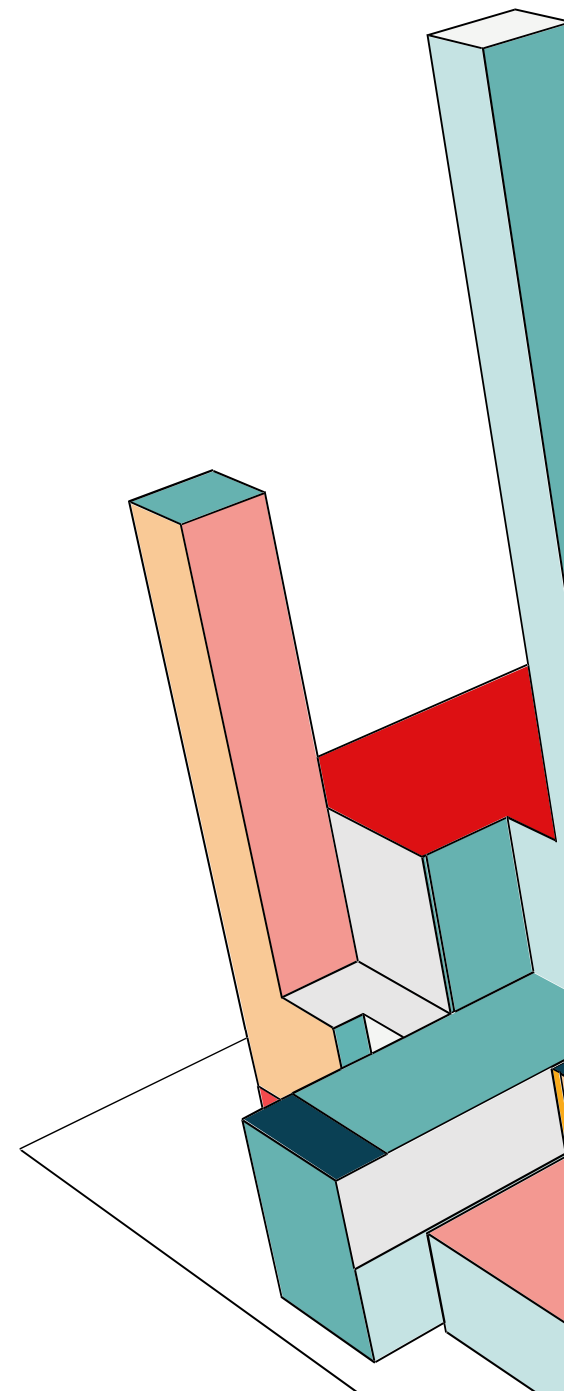
GTMPs 由於其治療嚴重且通常致命的疾病的潛力，經常尋求 FDA 的加速審批途徑：

1. 快速通道指定（Fast Track Designation）

- 資格：產品旨在治療嚴重疾病，且非臨床或臨床數據證明有潛力解決未滿足的醫療需求
- 特徵：加速開發（頻繁互動）和審查，並可能獲得優先審查或滾動審查的資格

2. 突破性療法指定（Breakthrough Therapy Designation, BTDD）

- 資格：產品旨在治療嚴重疾病，且初步臨床證據顯示該藥物在臨床顯著終點上可能比現有療法具有實質性的改善
- 特徵：對高效藥物開發提供密集指導、組織承諾和滾動審查
- 案例：兒科產品 KOSELUGO® 和 VOXZOGO®



FDA加速審批與互動機制

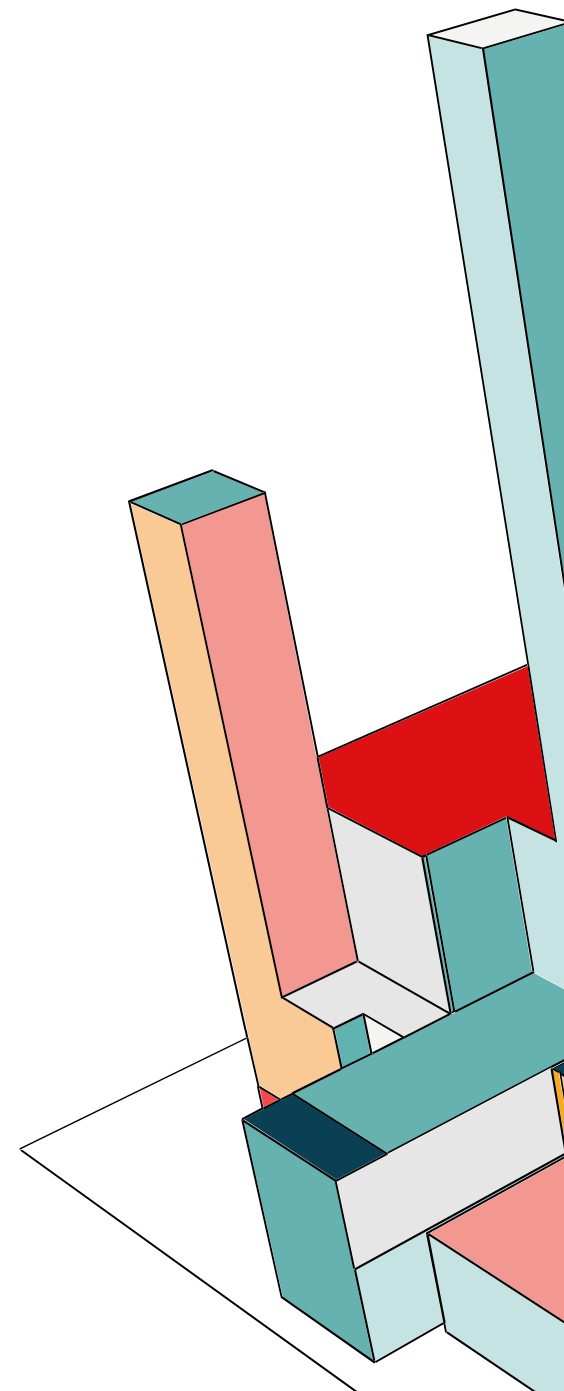
GTMPs 由於其治療嚴重且通常致命的疾病的潛力，經常尋求 FDA 的加速審批途徑：

3. 加速批准途徑（Accelerated Approval Pathway）

- 資格：適用於治療嚴重疾病且優於現有療法，並展示出對替代終點或中期臨床終點有影響的藥物。這些終點合理地可能預測臨床效益，或可比不可逆發病率或死亡率（IMM）更早地測量
- 要求：必須在批准後完成上市後驗證性試驗（Post approval confirmatory trials），以驗證對 IMM 或其他臨床效益的長期影響

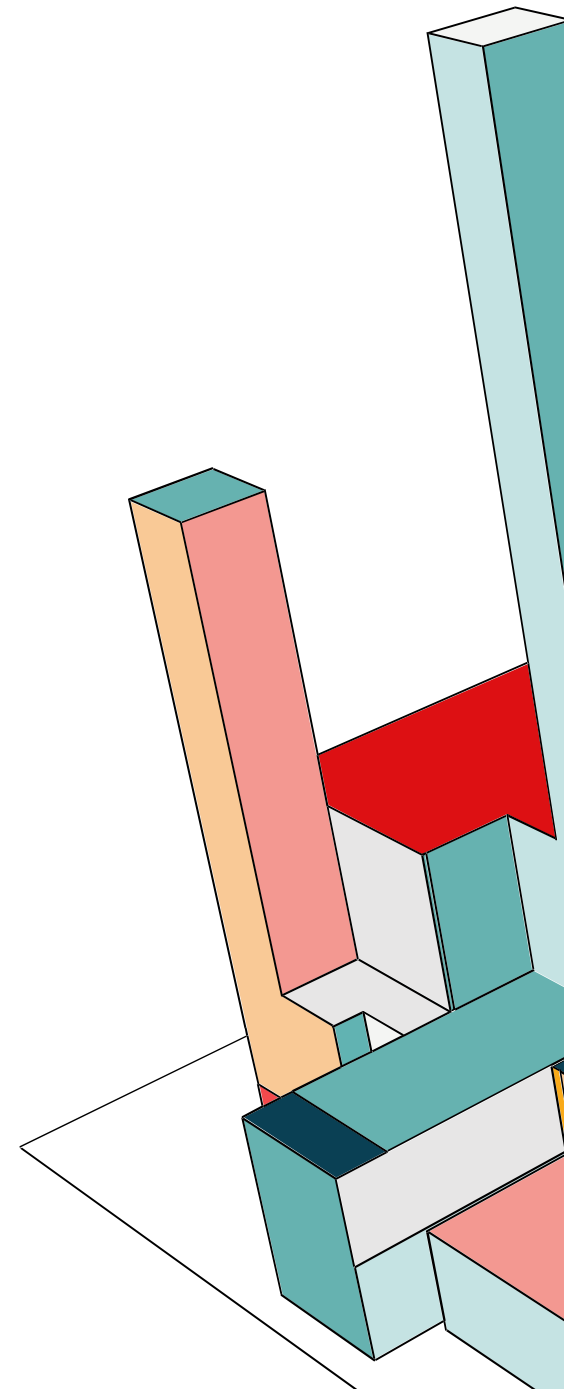
4. 複雜創新試驗設計配對會議計畫（CID Paired Meeting Program）

- 目標：旨在與 FDA 討論複雜創新試驗設計，提供兩次會議機會
- 優先考量：該計畫優先考慮高度未滿足需求的治療領域，以及那些需要模擬來證明其優勢的創新設計。這對必須使用單臂、外部對照等非標準設計的兒科 GTMPs 至關重要



美國 FDA 針對罕見和再生醫學的特定計畫

- 再生醫學先進療法指定 (RMAT)
 - 適用於再生醫學療法 (包括許多 GTMPs)，用於治療嚴重疾病，並且初步臨床證據表明具有解決未滿足醫療需求的潛力
 - 與突破性療法 (Breakthrough Therapy Designation) 具有相同的特徵，包括密集指導和滾動審查的資格
- 罕見兒科疾病優先審查憑證 (Rare Pediatric Disease PRV)
 - FDA 設有 PRV 計畫來激勵罕見兒科疾病的藥物開發。
 - KOSELUGO® (selumetinib) 和 VOXZOGO® (vosoritide) 等針對兒科罕見疾病的產品都曾獲得此 PRV 資格。
 - 此計畫於 2024 年 9 月 30 日之後停止實施



「醫院豁免」 (HOSPITAL EXEMPTION) 歐盟針對先進療法藥品 (ATMPs) (包含基因治療藥品 GTMPs)

特點	詳細解釋
非例行性製備 (Non-Routine Basis)	產品必須是 非例行性 且在小規模的基礎上製備，專門為個別患者的特定需求而設計或使用。這排除了工業化、大規模、例行性生產的產品。
醫院專屬 (Hospital Specific)	產品只能在 同一個歐盟成員國 的醫院內，且由醫療專業人員在 獨特的專業責任 下使用。它不能跨國界流通或在一般市場上銷售。
無已授權替代品 (No Authorized Alternative)	豁免通常僅在缺乏已獲集中授權的治療選擇時適用，旨在滿足迫切、未被滿足的醫療需求。
品質標準 (Quality Standards)	儘管豁免了集中授權，但這些產品仍必須符合 國家層級的品質、追蹤和安全標準 ，這些標準需與歐盟的 GMP (優良製造規範) 和 GTP (優良組織規範) 具有同等或更高的保證。
非集中授權 (Non-Centralized)	醫院豁免是 國家層級的決定 ，不涉及 EMA 的 CAT 或 CHMP 審批。這意味著一個國家批准的醫院豁免，在另一個歐盟國家無效。