

营养不良型大疱性表皮松解症先进治疗药品 临床试验设计考量

Clinical trial design considerations for advanced therapy medicinal products in dystrophic epidermolysis bullosa

赵晨阳, 鲁爽

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

ZHAO Chen - yang, LU Shuang

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

摘要:营养不良型大疱性表皮松解症 (DEB)是由编码Ⅶ型胶原 $\alpha 1$ 链的 *COL7A1* 基因发生突变所引起的机械性大疱性疾病,已纳入我国罕见病目录,临床治疗上以防止机械性损伤和感染为主。近年来,先进治疗药品研发进展迅速,2个产品获批上市用于该疾病的治疗,另有多个产品开展临床试验。本文基于治疗 DEB 的已上市和处于研发阶段的先进治疗药品的基本情况,探讨临床试验设计的关键要素,旨在为 DEB 先进治疗药品的临床研发提供有益参考。

关键词:先进治疗药品;营养不良型大疱性表皮松解症;基因治疗;细胞治疗;临床试验设计

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.22.020

中图分类号:R969 **文献标志码:**C

文章编号:1001-6821(2025)22-3284-06

Abstract: Dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) is a mechanobullous disorder caused by mutations in the *COL7A1* gene encoding type VII collagen. It has been included in China's Rare Disease List, with clinical management primarily focused on preventing mechanical trauma and infections. In recent years, significant progress has been made in the development of advanced therapy medicinal products (ATMPs) for DEB, with two products already approved for marketing and multiple others undergoing clinical trials. This article reviews the fundamental characteristics of both approved and investigational ATMPs for DEB and discusses key considerations in clinical trial design, aiming to provide valuable insights for the clinical development of advanced therapies for this condition.

Key words: advanced therapeutic medicinal products; dystrophic epidermolysis bullosa; gene therapy; cell therapy; clinical trial design

近年来,先进治疗药品研发进展迅速。营养不良型大疱性表皮松解症 (dystrophic epidermolysis bullosa, DEB) 是单基因遗传病,致病机制明确,且存在临床需求,是先进治疗药品特别是基因治疗药品的研发热点之一。目前,全球已有 VYJUVEK、ZEVASKYN 等 2 个基因治疗药品获批准上市用于该疾病的治疗^[1],另有多个产品开展临床试验^[2],我国有 GC101、WG1025 等 2 个产品获得临床试验默示许可^[3]。DEB 是由编码Ⅶ型胶原 $\alpha 1$ 链的 *COL7A1* 基因发生突变所引起的机械性大疱性疾病。Ⅶ型胶原是位于表皮基底膜致密层下维

基金项目:药品监管科学体系建设重点基金项目 (RS2024S003)

作者简介:赵晨阳(1990-),女,副研究员,主要从事细胞和基因治疗药品审评与监管科学研究

通信作者:鲁爽,研究员

Tel: (010) 80995678

E-mail: lush@cde.org.cn

持表皮和真皮粘附的锚原纤维的主要组成成分,锚原纤维受损及缺失会导致致密板下水疱形成^[4-5]。DEB是遗传性大疱性表皮松解症的一种类型,已纳入我国第一批罕见病目录^[6]。临床特点包括皮肤脆性增加和创伤后水疱形成^[4],皮肤表现的严重程度取决于COL7A1突变类型。DEB可分为常染色体显性遗传DEB(DDEB)和常染色体隐性遗传DEB(RDEB)两种类型,RDEB通常比DDEB严重得多,包括广泛的皮肤侵蚀、并指和牙齿病变^[5]。部分患者继发皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinomas, cSCCs),这也是RDEB患者死亡的主要原因。治疗上主要采用防止机械性损伤和感染为主的综合治疗策略^[4,7]。

本文基于DEB的疾病特征,以及治疗DEB的已上市和处于研发阶段的先进治疗药品的基本情况,从临床定位、受试者选择、试验设计、有效性评价、安全性评价等方面探讨临床试验设计的关键要素,旨在为DEB先进治疗药品的临床研发提供有益参考。

1 已上市先进治疗药品

1.1 VYJUVEK^[8]

VYJUVEK是一种基于单纯疱疹病毒1型(HSV-1)载体的基因疗法,携带COL7A1基因。局部应用于DEB患者的伤口时,VYJUVEK可转导角质细胞和成纤维细胞,表达Ⅶ型胶原蛋白,从而达到治疗的目的。该药品获FDA批准用于6个月及以上患有因Ⅶ型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(COL7A1)基因突变导致的DEB的患者的伤口治疗。开展了一项I/II期临床试验(KB103-001)和一项III期临床试验(B-VEC-03)以支持上市。

1.1.1 KB103-001

研究KB103-001是一项单中心、开放标签、随机、同受试者内安慰剂对照的I/II期临床试验,旨在评价B-VEC在DEB患者中的安全性、药效学以及初步有效性。主要目的是安全性,次要目的是药效学和有效性,有效性指标为第8、10、12周完全愈合(定义为伤口面积减少90%)的比例、至完全愈合的时间。该研究分为4个阶段:I期、IIa期、IIb期、IIc期。从每个受试者中选择2~3个尺寸匹配的伤口,以1:1或2:1的比例分配到试验组或对照组。从I期到IIc期,受试者年龄从 ≥ 18 岁、 ≥ 5 岁到 ≥ 2 岁;伤口面积从 $\leq 10\text{ cm}^2$ 、 $\leq 20\text{ cm}^2$ 到 $\leq 50\text{ cm}^2$;给药剂量从最低 1×10^8 PFU到最高 1.57×10^9 PFU(包含了多种给药方案和治疗周期)。

共入组12例受试者,年龄范围在10岁至35岁之间(平均年龄:20.3岁),均为白种人,其中有5名儿

童;均为RDEB,平均伤口面积为 9.08 cm^2 ,中位伤口面积是 5 cm^2 。

安全性方面,有9人报告了35例次治疗相关不良事件,严重程度均为轻至中度。多数不良事件与B-VEC的皮内注射有关(非最终采用的给药方式)。由于本品没有系统暴露,因此全身不良事件认为与本品无关。

药效学研究表明,在9份皮肤活检样本中证实了Ⅶ型胶原蛋白的表达等。

临床有效性方面,试验组和对照组第8、10、12周完全愈合的比例分别为82.4% vs. 0%、75.0% vs. 33.3%、85.7% vs. 14.3%;试验组和对照组至完全愈合的中位时间分别为13.5 d(95% CI:8,21) vs. 22.5 d(95% CI:8,64);试验组和对照组持续完全愈合的中位时间分别为103 d(95% CI:94,118) vs. 16.5 d(95% CI:0,66)。初步有效性评价表明,DEB伤口接受B-VEC治疗有获益。然而,试验中存在每位受试者接受了不同剂量和给药方案、样本量较小、开放标签设计、对伤口完全愈合的定义不符合相关指导原则以及缺乏处理缺失数据的策略等限制因素,该试验仅为探索性。

1.1.2 B-VEC-03

这是一项多中心、同受试者内安慰剂对照、双盲的III期临床试验,旨在评价B-VEC(其他名称:KB103)治疗DEB的有效性及安全性。入组 ≥ 6 个月的DEB患者,包含一对伤口大小、解剖位置、外观匹配,且外观干净、有充足的肉芽组织、血供良好、无感染的伤口。每对随机分配接受B-VEC或安慰剂(赋形剂凝胶)每周的局部治疗。给药剂量取决于伤口面积,具体为 4×10^8 PFU($< 20\text{ cm}^2$)、 8×10^8 PFU($20 \sim 40\text{ cm}^2$)、 1.2×10^9 PFU($40 \sim 60\text{ cm}^2$),并规定了每周最大给药量。主要终点为第22、24周或第24、26周完全愈合(100%)的比例差异;关键次要终点为第8、10周或第10、12周完全愈合(100%)的比例差异。其他次要终点包括第22、24、26周视觉模拟(visual analog scale, VAS)评分的改善(6岁以上)、面部、腿部、活动、哭闹、可安抚性修订版(Face, Legs, Activity, Cry, Consolability-Revised, FLACC-R)量表(6岁以下)等。研究持续时间为26周的治疗期,以及额外1个月的安全性随访期。除了主要创面样本外,还从每位受试者中选取了一些未匹配的次要创面(每个受试者的次要创面数量各不相同)接受开放标签的B-VEC治疗。每周对主要和次要创面施用的总剂量均未超过最大每周剂量。

该试验共纳入31名受试者(20名男性和11名女

性),其中包括30名RDEB患者和1名DDEB患者。接受本品治疗的伤口面积范围为2~57 cm²,其中74%的伤口面积<20 cm²,19%的伤口面积在20~40 cm²之间。接受安慰剂凝胶治疗的伤口面积范围为2~52 cm²,其中71%的伤口面积<20 cm²,26%的伤口面积在20~40 cm²之间。受试者的平均年龄为17岁(1~44岁),其中61%为儿童(1岁~17岁)。64%的受试者为白种人,19%为亚洲人。

临床有效性方面,主要终点:B-VEC组和安慰剂组第22、24周或第24、26周完全愈合(100%)的比例分别为65%、26%,差异为39%(95% CI: 14, 63, $P<0.05$)。关键次要终点:B-VEC组和安慰剂组第8、10周或第10、12周完全愈合(100%)的比例分别为68%、23%,差异为45%(95% CI: 22, 69, $p<0.05$)。并且基于伤口面积和年龄对主要终点进行了亚组分析。由于VAS评分的和FLACC-R评分未在统计分析计划中预先设定,且未对止痛药物进行规定和记录,因此,此终点数据存在偏倚,缺乏可解读性。

安全性方面,18例受试者(58.1%)报告了45例次不良事件,大多数不良事件的严重程度为轻度或中度,3例受试者出现了5例次严重不良事件,未出现死亡病例,发生率>5%的不良事件包括瘙痒、寒战、cSCC、红斑、皮疹、咳嗽和流鼻涕。3例cSCC被认为与本品治疗无关。发生率>5%的不良反应为瘙痒、寒战、红肿、皮疹、咳嗽和流鼻涕。未发生因不良反应而停止治疗的情况。

1.2 ZEVASKYN^[9]

ZEVASKYN是一种基于患者自体角质细胞的基因疗法,通过逆转录病毒转导技术进行了基因改造,以表达COL7A1基因从而产生Ⅶ型胶原蛋白。这些细胞被制成1~3层、约40 cm²的表皮细胞薄片,局部应用以治疗RDEB成年及儿童的伤口。开展了一项I/IIa期临床试验(研究14563)、一项III期临床试验(研究EB-101-CL-301)和一项有效性和安全性的长期随访研究(研究31095)以支持上市。

1.2.1 EB-101(14563)

这是一项单中心、开放标签、概念验证的I/IIa期临床试验,旨在评价EB-101在治疗13岁及以上RDEB患者中的有效性和安全性。主要目的是安全性,研究分为三部分:为期52周的研究评价主要指标、为期5年的长期门诊监测,以及为期10年的每年电话/问卷随访。入选13岁及以上确诊为RDEB的受试者,并且在躯干和四肢上有至少100~200 cm²的慢性伤口。在一次移植手术中,使用6张40至50 cm²

的细胞片,固定在伤口部位。有效性终点是3、6和12个月时,与基线相比愈合程度≥50%的伤口比例。

入组了7例受试者,平均年龄为28.6岁,大多数受试者为男性(71.4%),均为白人。42处伤口(38处慢性伤口和4处诱导伤口)接受了本品治疗。受试者平均暴露时间为6.16年。

7例受试者共报告了121例不良事件,4例受试者发生了14例次严重不良事件,均与本品无关。5例受试者发生了12例次与本品有关的不良事件,包括手术疼痛、局部反应、伤口感染、IgG增加、IgA增加和瘙痒。在11个接受治疗的伤口中,报告了12例次治疗相关的伤口不良事件,其中9例次与治疗相关,包括局部反应、伤口感染、瘙痒。发生了2例死亡,与本品无关。

临床有效性方面,主要终点观察了慢性伤口、诱导伤口和对照组不同时间点愈合程度≥50%的伤口比例。3个月时,分别为94.7%、100%和33.3%;6个月时,分别为94.7%、75%和0%;1年时,分别为68.4%、100%和33.3%。次要终点观察了慢性伤口和诱导伤口不同时间点愈合面积≥30 cm²的伤口比例。3个月时,分别为71.1%和75.0%;6个月时,分别为57.9%和25.0%;1年时,分别为26.3%和50.0%。探索性终点观察了慢性伤口、诱导伤口和对照组不同时间点愈合程度≥75%的伤口比例。3个月时,分别为81.6%、100%和33.3%;6个月时,分别为65.8%、75%和0%;1年时,分别为39.5%、100%和16.7%。该研究未采用随机设计,对研究终点的评估可能存在偏倚。

本试验还检测了Ⅶ型胶原蛋白抗体和细胞免疫,均为阴性。

1.2.2 EB-101-CL-301(VITAL,301)

这是一项多中心、随机、同体对照的III期临床试验,旨在评价EB-101对比标准治疗方案(standard of care,SOC)在治疗RDEB患者大面积慢性伤口中的有效性和安全性。入组≥6岁临床确诊为RDEB的患者,且至少存在两个相匹配的伤口(最多可有5对)。伤口需干净,有粉红色的肉芽组织且无渗液,彼此之间要有合理的间距,伤口持续时间≥6个月,面积≥20 cm²,并被归类为2期伤口(定义为开放性皮肤伤口,部分真皮层缺失,且未穿透真皮层)。从解剖位置上,倾向于选择前躯干和相对侧肢体上的伤口。每例受试者匹配的伤口对以1:1的比例随机分配为EB-101组或SOC组。EB-101组给予最多6个40 cm²的细胞片,固定在伤口处。主要有效性终点为第24周至少50%愈合的比例(2周后再次评估确认)和Wong-Baker

FACES 量表或数字评分量表 (numeric rating scale, NRS) 评估的疼痛缓解情况组成的共同终点。次要有效性终点为第 12 周和 24 周时完全愈合的比例 (两周后再次评估确认)。随访期为第 2~24 周。试验完成后, 受试者被纳入一项为期 15 年的长期随访研究, 其中前 5 年内每年进行门诊监测, 此后 10 年每年通过电话/问卷进行随访。

该试验共纳入了 11 名受试者的共 86 个伤口。该人群平均年龄为 23 岁 (范围: 6~40 岁), 包括 2 名儿童 (分别为 6 岁和 16 岁), 7 例 (64%) 为女性, 10 例 (91%) 为白种人, 2 例 (18%) 为西班牙裔或拉丁裔。每例受试者的平均伤口数为 3.9, EB-101 组平均总伤口面积为 156.4 cm²。伤口平均开放时间长达 5 年 (范围: 0.5~21 年)。

临床有效性方面, 主要终点: EB-101 组和 SOC 组第 24 周至少 50% 愈合的比例分别为 81% 和 16% ($P < 0.0001$); EB-101 组和 SOC 组第 24 周平均疼痛缓解 -3.07 分和 -0.90 分 ($P < 0.001$)。次要终点: EB-101 组和 SOC 组第 12 周完全愈合的比例分别为 14% 和 0% ($P < 0.05$), 第 24 周时完全愈合的比例分别为 16% 和 0% ($P < 0.05$)。其他探索性终点包括其他疼痛评估量表、瘙痒评估量表、伤口部位改善量表、12 周和 24 周至少 75% 伤口愈合的比例等。EB-101 组和 SOC 组第 12 周至少 75% 愈合比例分别为 46.5% 和 7.0% ($P < 0.001$), 第 24 周至少 75% 愈合比例分别为 65.1% 和 7.0% ($P < 0.0001$)。总体而言, 探索性终点的结果能够支持主要终点和次要终点反映出的获益。基于伤口部位进行了亚组分析, 结果与总体基本一致。

安全性方面, 受试者平均接受的细胞片数量为 6 片 (范围为 3~6 片)。11 例受试者报告了 62 例次不良事件。2 例受试者发生了 5 例次 SAE, 其中一例次皮肤鳞状细胞癌, 均与本品治疗无关。发生率 $\geq 20\%$ 的不良事件有伤口感染、手术引起的疼痛、便秘, 其中 4 例受试者发生的 4 例次与 EB-101 有关。试验组和对照组分别有 24 和 7 例次治疗相关伤口不良事件, 其中 3 例次与 EB-101 有关, 为手术引起的疼痛。未发生死亡。

1.2.3 EB-101-LT-001

这是一项关于 EB-101 治疗后的有效性和安全性的长期随访研究, 纳入接受过治疗后的患者。有效性评价伤口愈合、疼痛缓解、瘙痒、生活质量等, 安全性评价不良事件、导致住院情况、感染、SSC、可复制逆转录病毒 (Replication-competent retrovirus, RCR) 情况。

计划纳入 22 例, 已纳入 15 例受试者, 其中 2 例来

自研究 14563, 10 例来自研究 EB-101-CL-301。

描述性统计结果表明, 本品治疗的疗效具有持久性。其中, 治疗后 12 个月治疗组和对照组的伤口达到 $\geq 50\%$ 愈合和 $\geq 75\%$ 愈合的比例分别为 78.9% vs. 10.5% ($P < 0.001$)、52.6% vs. 10.5% ($P < 0.05$); 治疗后 18 个月治疗组和对照组的伤口达到 $\geq 50\%$ 愈合和 $\geq 75\%$ 愈合的比例分别为 60.0% vs. 13.3% ($P < 0.05$)、53.3% vs. 6.7% ($P < 0.05$); 治疗后 24 个月治疗组和对照组的伤口达到 $\geq 50\%$ 愈合和 $\geq 75\%$ 愈合的比例分别为 75.0% vs. 12.5% ($P > 0.05$)、75.0% vs. 12.5% ($P > 0.05$)。疼痛减轻情况以及护理人员对伤口的评估等也有所改善。

总体安全性良好。共发生了 47 例次不良事件, 其中 10 例次严重不良事件和 6 例次不良事件导致了住院或住院时间延长, 发生了 14 例次感染, 未出现死亡, 未发生导致研究终止的不良事件。常见的不良事件为伤口感染、手术疼痛、SCC、失眠以及贫血。严重不良事件的发生率为 40%, 其中大多数为 SCC, 均未出现在 EB-101 治疗的伤口部位。未观察与本品治疗相关的不良事件。长期随访研究证明了本品具有良好的获益/风险比。

2 DEB 先进治疗药品临床研发现状分析

截至 2025 年 8 月中旬, 在 <https://www.clinicaltrials.gov/> 网站以“Dystrophic Epidermolysis Bullosa”为关键词搜索, 经对搜索结果中干预药物的分析, 查询到治疗 DEB 的先进治疗药品临床试验近 30 项^[2], 具体分析如下。先进治疗药品类型主要包括: COL7A1 基因校正的角质细胞或成纤维细胞等, 可能来源于自体或异体 (如 NCT01263379、NCT05725018、NCT04186650)^[10-12], 数量占近一半; 间充质干细胞, 来源于骨髓、脐带和脂肪 (如 NCT02323789、NCT03529877、NCT04520022)^[13-15], 数量约占 1/4; 病毒载体基因治疗, 如单纯疱疹病毒 (NCT04227106)^[16]; 细胞外囊泡, 来源于间充质干细胞 (如 NCT04173650)^[17]; RNA 反义寡核苷酸 (如 NCT03605069)^[18] 等。

给药途径分为局部给药和全身给药。除间充质干细胞外, 均为局部给药, 大部分应用于皮肤伤口, 少数用于角膜擦伤伤口。间充质干细胞一般通过静脉注射给药。

从临床试验分期角度, 1 项处于 I 期阶段, 12 项处于 I/II 期阶段, 3 项处于 II 期阶段, 7 项处于 III 期阶段, 其余未明确分期。

3 临床试验设计的考虑

基于 DEB 的疾病特征, 以及治疗 DEB 的已上市

和处于研发阶段的先进治疗药品的基本情况,结合《罕见病基因治疗产品临床试验设计技术指导原则》^[19],对 DEB 先进治疗药品临床试验设计关键要素进行分析。

3.1 临床需求和临床定位

DEB 患者往往在出生时就表现为全身性水疱,导致广泛瘢痕形成、脱发、食管狭窄、角膜溃疡和指甲发育不良、假性并指等^[20]。不同类型 DEB 的临床严重程度差异较大,通常,DDEB 患者的表型较轻,表现为轻度至中度,局部皮肤水疱,常伴有指甲营养不良。RDEB 的临床表现比 DDEB 更严重^[21]。一项关于 RDEB 引起的疾病负担的文献表明,60% 的患者的伤口覆盖了其身体的 30% 以上面积。伤口面积越大,疼痛和瘙痒感就越明显,慢性伤口比复发性伤口面积更大、疼痛更剧烈。常见的症状和并发症包括皮肤病变与水疱、贫血、指甲营养不良与脱落、粟丘疹、感染、肌肉骨骼挛缩、狭窄或梗阻、便秘、营养不良/营养问题、假性并指(趾)、眼部表现及龋齿,生活质量下降。在病情严重的患者群体中,SCC 的风险为 76%,40 岁时 SCC 的死亡率达到 84%^[22]。伤口护理和保持皮肤的湿润以及适当的保护非常重要。目前,治疗方法主要为对症治疗和支持治疗。对症治疗主要为伤口处理,必要时可以使用抗生素治疗。支持治疗主要针对伴随的低蛋白血症、水电解质紊乱,给予足够的蛋白质和能量来促进皮损的愈合^[23-24]。

针对以上 DEB 的疾病特点,DDEB 和 RDEB 均存在临床需求,可根据产品特点选择 DEB 患者人群。目前进入临床试验阶段和上市的先进治疗药品,主要分为细胞治疗药品和基因治疗药品。细胞治疗产品主要包括角质细胞和成纤维细胞、间充质干细胞等;基因治疗产品主要包括 COL7A1 基因转导的角质细胞和成纤维细胞(体外基因替代)、携带 COL7A1 基因的基因治疗产品(体内基因替代)。另外,有细胞外囊泡和 RNA 寡核苷酸处于早期探索性临床试验阶段。尚处于临床前研究阶段的基因编辑技术,也是一种有前景的基因治疗^[25]。DEB 表现为多系统受累,目前的临床试验多定位于皮肤伤口的愈合,疼痛、瘙痒的缓解,生活质量的提高,角膜擦伤的缓解等。

3.2 受试者选择

从 DEB 的临床需求出发,考虑先进治疗药品的临床定位,选择合适的受试者。首先选择通过测序等手段确诊的 DEB 患者^[23],一般建议从成年受试者开始入组,安全性初步确认后,再入组更小年龄的受试者。针对伤口局部治疗时,也可先选择较小面积伤口

进行试验,再扩展到更大面积的伤口;或在不同面积伤口中进行探索,根据初步结果制定后续临床试验伤口选择的原则。针对影响伤口愈合的因素,如血供、感染、营养、免疫状态、合并疾病、生活习惯等^[26],在入排标准中进行相应规定。

3.3 试验设计

考虑到 DEB 是罕见病,患者数量少,建议充分收集受试者数据。早期临床试验推荐采用随机、对照设计,为了减少受试者间个体差异,可选择受试者内部对照。可选择解剖位置、伤口大小、外观等匹配的伤口,随机分配至试验组和对照组。在可行的情况下,建议采用盲法,采取一定的措施保证对照药物与试验药物的外观和给药的相似性。

3.4 有效性评价

有效性评价指标根据先进治疗药品的特点和具体试验目的确定,可探索在不同时间点评价不同程度伤口愈合的比例、至不同愈合程度的时间、愈合程度、愈合持续时间、疼痛缓解情况、瘙痒缓解情况、生活质量评分改善情况、角膜擦伤症状的改善情况、炎症发生情况等。DEB 临床试验中可能入组包括儿童在内的不同年龄的受试者,评价指标需考虑儿童的适用性。

3.5 安全性评价

对于采用局部给药方式的药品,伤口局部发生的不良事件是值得关注的內容,如疼痛、瘙痒、感染等。同时也应对全身不良事件进行观察,采用受试者内部对照的试验设计,可能对全身不良事件的相关性判断带来挑战。根据先进治疗药品的特点和作用机制,安全性评价可能增加相应内容。如为逆转录病毒转导的细胞产品,还可能关注继发肿瘤情况,并与疾病本身进展引发的 SCC 相鉴别。

4 讨论

目前,罕见病、遗传病 DEB 的治疗手段仅为针对严重症状的姑息性治疗,存在临床需求。近年来,随着 DEB 致病分子机制研究以及先进治疗药品研发的突破,DEB 的治疗取得显著进展。目前,有 2 款先进治疗药品获批上市,一款是基因治疗药品,一款基于基因校正的自体细胞治疗药品。另外,越来越多的先进治疗药品类型进入临床试验,包括 COL7A1 基因校正的角质细胞或成纤维细胞、携带 COL7A1 基因的病毒载体基因治疗药品、细胞外囊泡、RNA 反义寡核苷酸等,且有约 1/3 处于 II 期或 III 期阶段。本文通过分析治疗 DEB 的先进治疗药品现状、临床试验设计、临床试验结果等,从临床定位和需求、受试者选择、试验

设计、有效性评价、安全性评价等方面,探讨了 DEB 先进治疗药品临床试验设计的关键要素,旨在为 DEB 先进治疗药品的临床研发提供有益参考。

参考文献:

- [1] FDA. Approved cellular and gene therapy products [EB/OL]. 2025-05-15 [2025-08-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.
- [2] U. S. National Library of Medicine. Search results for "dystrophic epidermolysis bullosa" [EB/OL]. 2025-08-16 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/search?cond=dystrophic%20epidermolysis%20bullosa>.
- [3] 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]. 2025-08-16 [2025-08-16]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255eb0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>.
- [4] 中华人民共和国卫生健康委员会医政司. 罕见病诊疗指南(2019年版)[EB/OL]. 2019-02-27 [2025-08-16]. <https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100068/201902/073540e8f83b4a54a28684d23e2ae2f5.shtml>.
- [5] 于越乾,暴芳芳,刘红. 遗传性大疱性表皮松解症致病基因研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志. 2019, 35(6): 380—384.
- [6] 国家卫生健康委员会,科学技术部,工业和信息化部,国家药品监督管理局,国家中医药管理局. 第一批罕见病目录[EB/OL]. 2018-05-11 [2025-08-16]. <https://www.nhc.gov.cn/zyygj/c100068/201806/bd1611850ff14bc8888c149567fe0a55.shtml>.
- [7] 姜念芬,肖昇珠. 遗传性大疱性表皮松解症综合治疗策略[J]. 儿科药学杂志. 2019, 25(1): 56—59.
- [8] FDA. VYJUVEK [EB/OL]. 2023-08-07 [2025-08-16]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vyjuvek>.
- [9] FDA. ZEVASKYN [EB/OL]. 2025-06-27 [2025-08-16]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zevasyn>.
- [10] U. S. National Library of Medicine. Gene transfer for recessive dystrophic epidermolysis bullosa [EB/OL]. 2023-08-22 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01263379?intr=NCT01263379&rank=1>.
- [11] U. S. National Library of Medicine. A phase 3b study for the treatment of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) in new and previously EB-101 treated patients [EB/OL]. 2025-06-27 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05725018?intr=NCT05725018&rank=1>.
- [12] U. S. National Library of Medicine. Ex vivo gene therapy clinical trial for RDEB using genetically corrected autologous skin equivalent grafts (EBGraft) [EB/OL]. 2025-01-29 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04186650?intr=NCT04186650&rank=1>.
- [13] U. S. National Library of Medicine. Mesenchymal stromal cells in adults with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (ADSTEM) [EB/OL]. 2017-03-03 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02323789?intr=NCT02323789&rank=1>.
- [14] U. S. National Library of Medicine. Allogeneic ABCB5-positive stem cells for treatment of epidermolysis bullosa [EB/OL]. 2022-10-07 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03529877?intr=NCT03529877&rank=1>.
- [15] U. S. National Library of Medicine. Safety and effectiveness study of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell in patients with RDEB [EB/OL]. 2020-08-20 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04520022?intr=NCT04520022&rank=1>.
- [16] U. S. National Library of Medicine. Phase 3, open-label clinical trial of EB-101 for the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) [EB/OL]. 2022-12-05 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04227106?intr=NCT04227106&rank=1>.
- [17] U. S. National Library of Medicine. MSC EVs in dystrophic epidermolysis bullosa [EB/OL]. 2025-06-25 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04173650?intr=NCT04173650&rank=1>.
- [18] U. S. National Library of Medicine. A double-blind, randomized, intra-subject placebo-controlled, multicenter, multiple dose study, evaluating safety, proof of mechanism, preliminary efficacy and systemic exposure in subjects with confirmed DDEB or RDEB diagnosis with one or more pathogenic mutations in exon 73 in the COL7A1 gene [EB/OL]. 2021-08-25 [2025-08-16]. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03605069?intr=NCT03605069&rank=1>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则[EB/OL]. 2024-01-18 [2025-08-16]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/08bd57e996a5e9de6f920f626d9ab149>.
- [20] VILLAVISANIS D F, PERRAULT D P, KIANI S N, et al. Current treatment landscape for dystrophic epidermolysis bullosa: From surgical management to emerging gene therapies and novel skin grafts[J]. *J Hand Surg Am*. 2024, 49(5):472—480.
- [21] HOU P C, DEL AGUA N, LWIN S M, et al. Innovations in the treatment of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB): Current landscape and prospects[J]. *Ther Clin Risk Manag*. 2023, 19: 455—473. 2023-06-14 [2025-08-16]. doi: 10.2147/TCRM.S386923.
- [22] TANG JY, MARINKOVICH MP, LUCAS E, et al. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa[J]. *Orphanet J Rare Dis*. 2021, 16(1):175.
- [23] 刘子源,申云,董铭菲,等. 大疱性表皮松解症的遗传学和治疗方法研究进展[J]. 生命科学, 2024, 36(2): 212—225.
- [24] 庄滨瑜,栗玉珍. 营养不良型大疱表皮松解症的治疗研究进展[J]. 实用皮肤病学杂志. 2016, 9(2): 127—132.
- [25] ZORINA A, VZORIN A, ISAEV A, et al. Current status of biomedical products for gene and cell therapy of recessive dystrophic epidermolysis bullosa [J]. *Int J Mol Sci*. 2024, 25(19):10270.
- [26] GUO S, DIPIETRO LA. Factors affecting wound healing[J]. *J Dent Res*. 2010, 89(3):219—229. (收稿日期 2025-09-15)