



洞察指南

FDA罕见病证据原则 (RDEP)

在超罕见药研发中使用真实世界证据

DIEGO CORREA, md, msc, phd. 医学副总裁, 全球卓越中心细胞和基因治疗负责人, iqvia
里德·达米科, 博士, 高级首席专家, 监管科学与战略负责人, IQVIA
蒂法尼·梅尔卡多, ms, 高级合伙人, 监管科学与战略, 艾昆纬
JULIEN HEIDT, ms, 应用人工智能科学高级副总监, 艾昆纬

2025年9月，美国（美国）食品药品监督管理局（FDA）发布了《罕见病证据原则》（RDEP），

¹ 一个新的审评流程，旨在为针对超罕见、基因定义性疾病的治疗提供更大的清晰度和可预测性。对于正在开发针对患者群体仅有数十而非数千人的疾病的治疗的申办者而言，该框架承认了一个长期被理解和应对的现实：当随机化困难或不可能时，一个明确且创新证据策略成为临床开发的核心。在这种情况下，面向理解少数患者体验的高质量真实世界证据（RWE），不仅对于识别和表征疾病至关重要，而且对于生成强大、决策级别的证据至关重要。

本指南探讨了RDEP流程与现有途径的比较，在何种情况下应考虑使用RDEP，以及赞助商如何战略性地利用真实世界证据（RWE）和其他证据来源，以及人工智能（AI）驱动的分析，以准备一份成功的申报材料。

**rdep明确认可广泛的高质量证据来源
.....向申办者提供保证，即在评估超
罕见病症的治疗方法时，监管机构将
考虑这些多种形式的确认证据。**

RDEP 基于现有的 FDA 指南

rdep建立在fda 2023年 draft guidance中建立的先例基础上 **用一项充分且控制良好的临床研究来证明有效性，并提供确认证据。**

² 该指南阐明，在特定条件下，一个单一、稳健、受良好控制的试验，辅以相关适应症、真实世界数据（RWD）或强有力的机制合理性所提供的确认证据，可以满足“实质性证据”的法定要求。

近期出版物中，FDA强调了在极罕见疾病领域机制性依据的重要性。具体而言，2025年11月，该机构宣布了针对个性化治疗的“可解释机制路径”。根据该路径，若申办方能证明在多个接受个性化治疗方案的患者中显示出一致的成功，并有令人信服的机制性证据支持，治疗方案即可获批。随后需开展上市后真实世界证据（RWE）收集，以确认实际应用中的安全性和有效性，并发现生长、发育或疾病进程中的意外问题。

³ 虽然不同，这条新途径反映了与RDEP目标紧密相符的原则。

rdep明确认可一系列高质量证据来源，包括机制和生物标志物数据、相关的非临床研究、药效学证据、自然史数据、扩展访问数据和病例报告，为申办者提供保证，即监管机构在评估用于超罕见疾病的疗法时将考虑这些多样化的确认证据。

⁴ 为此，RDEP规范了FDA此前在罕见病审批中使用的范式。最近，在2025年11月24日，FDA批准了Itvisma（onasemnogene abeparovector-brve）用于治疗2岁及以上成人及儿童患者的脊髓性肌萎缩症（SMA），这些患者已被证实SMN1基因存在突变。

根据一份充分且严格的III期研究的主要证据，以及确认证据（描述了该产品的作用机制）和Zolgensma（ono-semnogene abe parvovec-xioi）的有效性研究结果（该产品含有相同的活性成分，采用静脉注射剂型），Itvisma展示了确凿的有效性证据。

⁵ RDEP将此先例正式化，表明FDA打算未来应用更一致、透明的框架，加速为有深刻未满足需求的群体服务的未来疗法的路径。

因此，RDEP通过提供关于证据预期的明确性来补充现有机制，如加速审批、孤儿药指定和罕见病终点推进（RDEA）试点，而不是提供激励或新途径（表1）。

什么时候RDEP是正确的路径？

rdep 旨在支持所有符合以下所有条件的疗法开发方：

- 这种病是由一种 **已知的先天性基因缺陷**
- **小于1000名患者** 在美国受到影响
- **情况危重**，迅速进展，且目前尚无改变疾病进程的治疗方法
- 赞助商可以合理地证明 **一项充分且对照良好的研究** 由强有力的证据支持 **可以建立实际有效性的证据**

表1：FDA针对罕见病的监管途径、指定和参与计划

| 监管工具 | 类型 | 目的 | 符合资格种群 | 适用性标准 | 上市后义务 |
|-----------------|---------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--|
| RDEP | 参与度框架 /Pilots | 利用灵活启用方法 其他形式证据生成 加速访问 | <1000名患者 美国，危及生命， 无充分治疗 | 一个充分 & 良好控制 研究 + 验证性证据 | 很可能，取决于案例 (例如，LTFU用于CaGT) |
| 加速批准 | 批准途径 | 更早的基于替代/中间 端点 | 严重情况 | 对替代品的影响 endPoint + 确证性试验 必需的 | 确证性 PMRs 必需的 |
| 孤儿名称 | 标称值 | 激励开发 针对罕见病 | <20万以下患者 美国 | 标准 需求 批准 | 激励：税收抵免， 减免费用，专属性 |
| RDEA试点* | 参与度框架 /Pilots | 前瞻性新终点 罕见的发展 疾病 | 主动IND前 ND用于罕见病 新疗效 端点 | 以端点为中心， 未获批准 聚焦 | N/A |
| PLAUSIBLE 可信的机构 | 参与度框架 /Pilots | 启用审批 定制疗法当 随机对照试验不切实际 | 主要稀有 严重，早发性 条件 | 临床获益在 多个患者 + 强力学机制 原理 | 强制RWE 收藏；持续 安全 + 效果 监控；附加 可能的承诺 对于儿童生长/ 开发风险 |

注意：可能有例外情况。*计划于2027年9月结束试验。缩写：CaGT = 细胞与基因治疗；IND = 新药临床试验申请；LTFU = 长期随访；PMR = 上市后要求；RCT = 随机对照试验；RDEA = 罕见病终点推进；RDEP = 罕见病证据原则；RWE = 真实世界证据；以及，U.S. = 美国。

对于针对超罕见疾病的资助方，RDEP通过使FDA指南中已阐明且在新兴政策中反映的证据预期正式化来增强可预测性，例如强调合理的机制性理由以及与审评部门早期、迭代的互动。该计划还为FDA 2025年9月的 draft guidance on **小群体细胞和基因治疗临床试验的创新设计**，该文本描述了各种创新方法（例如自适应和贝叶斯设计），以在保持科学严谨性的同时最大化数据效率。

此外，RDEP强调早期投资于登记处、生物库和RWE基础设施的重要性，以支持预先批准和上市后需求，包括FDA预计在似然机制途径等途径下进行真实世界验证。

相应地，申办者必须尽早预见付款人证据需求，因为有限的前期批准数据可能会增加对上市后研究在覆盖决策中的依赖。由于RDEP是一个仅限美国的框架，全球协调仍然是一个挑战，申办者需要管理将这种方法与其它地区监管期望相协调的复杂性。

RWE创造优势——从患者发现到外部控制

在赞助商能够获得 RDEP 流程的资格之前，他们必须证明该疾病达到了超罕见患病率阈值。正如 RWE 长期支持孤儿药申请中的患病率估计一样，它也可以用来证实 RDEP 的资格。将医疗索赔、电子健康记录、基因组数据库和患者登记册联系起来，可以产生更精确的疾病负担估计，特别是对于那些未被充分诊断、编码不一致或表型异质性的疾病。

人工智能驱动的分析可以进一步完善这些估算。自然语言处理 (NLP) 模型可以从非结构化来源，包括临床记录、诊断报告、医学文献或病例研究，提取表型模式、遗传变异和诊断描述符，从而提高定义人群的精确性，并确认疾病是否满足RDEP的患病率阈值。

rwe在rdep中扮演核心角色

一旦程序进入RDEP，RWE继续发挥核心作用：

- **自然历史研究** 在未治疗患者中建立基线进展

- **患者登记簿** 提供纵向结果，支持终点选择，并实现患者查找

- **外部比较臂** 源自高质量的真实世界数据可以加强因果推断，当随机化不可行时

- **扩大访问数据和病例报告** 增加另一层丰富的上下文信息，捕捉真实世界环境中的早期安全和有效性信号

赞助商必须尽早预估付款方证据需求，因为有限的预先批准数据可能会挑战确立该疗法的增值性，并增加对上市后研究在覆盖决定方面的依赖。

特别是在 ultra-rare disease 中，RWE 可以在开发和新靶点的验证中发挥关键作用，以及支持可简化开发的创新或适应性试验设计。整合前瞻性数据和非前瞻性数据的混合研究设计可以最大化可用数据，而基于 AI 的方法可以帮助协调异构数据集，在保护隐私的同时连接碎片化的记录，并揭示有临床意义的趋势。

挑战在于，在可能范围内，确保这些多样化且通常碎片化的数据源适合监管决策。通过整合异构数据源并应用先进的分析方法，申办者可以改进患病率估计，加强因果推断，并支持终点验证，确保监管决策基于科学可靠的证据，以患者为中心。

尤其是在罕见病中，RWE可在开发和验证新终点的过程中发挥关键作用，同时也能支持优化研发流程的创新或适应性试验设计。

患者倡导组织在识别未确诊或误诊个体、通过针对性教育提高临床医生意识以及支持干预性和观察性研究招募方面也发挥着关键作用。

嵌入式以患者为中心的 药物开发和倡导

极其罕见疾病通常特征不明确，临床专业知识仅集中在全球少数几个中心。这使得以患者为中心的药物治疗至关重要，需要既具有临床意义又能以患者为中心的终点指标。自然史研究和登记处，尤其是与倡导团体共同设计时，有助于识别对 patients and caregivers 最重要的功能变化。

患者倡导组织在识别未诊断或误诊的个体、通过针对性教育提高临床医生意识以及支持干预性研究和观察性研究招募方面也发挥着关键作用。在此，医学事务成为战略推动者：超越传统的科学交流，团队可以领导疾病教育活动、开发终点解读的临床培训项目，并通过登记设计和真实世界证据研究合作开展证据生成。这些活动有助于缩小知识差距，并加强申办者在 RDEP 正式化的证据标准下的准备情况。



时间考虑

在关键试验启动之前，对于赞助方希望根据 RDEP 审查的每个方案，应向赞助方现有的新药临床试验（IND）提交申请，当早期临床数据可用，但在试验设计、证据策略和外部对照的潜在使用方面仍有灵活性时。该申请应包括合理的证据，证明纳入标准得到满足，并且药品的安全性和有效性可以通过一项充分且受控的研究以及确认性证据来证明。

⁶参与此流程的申请应附带适合药品开发阶段赞助商的正式会议邀请函，并与FDA进行早期对话可以明确项目是否符合资格以及哪些形式的确认证据将被接受。有关审查流程的更多信息可以在FDA网站上找到。

如果一个新终点正在开发中，申办者可能希望通过RDEA试点首先与FDA就终点策略达成一致，然后再根据RDEP进行推进。如果在开发后期出现一个经过验证的替代终点，加速批准可能仍然是一个选项，但RDEP为不太可能满足传统要求的方案提供了一条量身定制的途径。

美国食品药品监督管理局表示，药物审评中心（CDER）和生物制品审评中心（CBER）的药物审评团队将咨询罕见病政策与产品组合委员会（RDPPC），并根据适当情况路由至卓越肿瘤中心（OCE）。鉴于该框架的新颖性，早期沟通至关重要，以避免错误并确保符合美国食品药品监督管理局对证据的期望。

结论

rdep流程代表了fda在超罕见病药物研发方法上的一次渐进但意义重大的演变。它强化了该机构在保持严格证据标准的同时对科学灵活性和创新性的承诺。

对于超罕见病领域的赞助商而言，制定清晰且创新的证据策略的需求从未如此迫切。在RDEP计划下，成功将取决于对真实世界证据的战略整合、强有力的确认性证据，以及与监管机构的周密合作。在IQVIA，我们结合深厚的治疗领域专业知识、先进的RWE基础设施、人工智能驱动的分析、监管策略和医学事务领导力，帮助赞助商设计、生成和辩护与FDA期望相一致的证据包。随着这一框架的演变，合作将是加速最需要这些疗法的患者治疗的关键。

参考文献

1. <https://www.fda.gov/industry/fda-rare-disease-innovation-hub/cdercber-rare-disease-evidence-principles-rdep>
2. <https://www.fda.gov/media/172166/download>
3. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2512695>
4. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-advances-rare-disease-drug-development-new-evidence-principles>
5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-gene-therapy-treatment-spinal-muscular-atrophy>
6. <https://www.fda.gov/media/188892/download>

联系我们
iqvia.com