

基因治疗罕见病的临床试验设计探讨

General considerations for clinical trials of gene therapy for rare diseases

赵晨阳, 黄云虹, 鲁爽,
高晨燕

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100022)

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

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

作者简介: 赵晨阳(1990 -), 女, 博士, 助理研究
员, 主要从事细胞和基因治疗产品临
床审评和监管政策研究

通信作者: 高晨燕, 主任药师

Tel: (010) 85243053

E - mail: gaocy@cde.org.cn

摘要: 随着生物治疗技术的进步和罕见病基因诊断技术的发展, 罕见病成为基因治疗的研究方向之一, 受到越来越多的关注。本文主要介绍基因治疗产品的研发现状、基因治疗罕见病的临床试验设计、Zolgensma 治疗脊髓性肌萎缩症(SMA) 的临床试验案例分析, 以为治疗罕见病的基因疗法的研发提供参考。

关键词: 基因治疗; 罕见病; 临床试验

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.14.032

中图分类号: R95 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2023)14-2126-03

Abstract: With the development of biotechnology and the gene diagnosis technology of rare diseases, rare diseases have become one of the research and development directions of gene therapy. This article mainly introduces the research and development status of gene therapy products, the clinical trial design of gene therapy for rare diseases, and the clinical trial case analysis of Zolgensma for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA), in order to provide reference for the development of gene therapy for the treatment of rare diseases.

Key words: gene therapy; rare disease; clinical trial

基因治疗是指通过修饰或操纵基因的表达以改变活细胞的生物学特性, 从而达到治疗目的的治疗手段。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^[1]。我国于 2018 年发布第一批罕见病目录^[2], 共纳入 121 种疾病。并于 2019 年发布了《罕见病诊疗指南》^[3]。随着生物治疗技术的进步^[4-5] 和罕见病基因诊断技术的发展^[6-7], 罕见病成为基因治疗的研究方向之一, 受到越来越多的关注。本文主要介绍基因治疗产品的研发现状、基因治疗罕见病的临床试验设计、Zolgensma 治疗脊髓性肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA) 的临床试验案例分析, 以为治疗罕见病的基因疗法的研发提供参考。

1 基因治疗产品的研发现状

截至 2022 年 2 月, 全球共有 37 款基因治疗药物获批上市。从获批药物的疾病领域来看, 最多是罕见病, 其次是肿瘤。涉及的罕见病包括: 杜氏肌营养不良症、家族性高乳糜微粒血症、淀粉样变性、SMA、纯合子家族性高胆固醇血症、高草酸尿症、肝卟啉病、遗传性视网膜变性、脂蛋白脂酶缺乏症、脑肾上腺脑白质营养不良、异染性脑白质营养不良、 β -地中海贫血症、腺苷脱氨酶重症联合免疫缺陷等^[8]。

我国批准开展临床试验的基因治疗药物种类涉及核酸类药物、

重组病毒类药物和细胞治疗类药物。从疾病领域来说,肿瘤占大多数,其次是遗传性疾病。涉及的罕见病有血友病、视网膜色素变性、SMA等^[9]。

2 基因治疗罕见病的临床试验设计

结合美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布的《Human Gene Therapy for Rare Diseases》^[10],对基因治疗罕见病的研究人群、研究设计、剂量选择、安全性考虑、疗效终点等方面进行探讨。

2.1 研究人群

由于基因治疗产品可能引起遗传性改变,一般不在健康受试者中开展基因治疗产品的临床试验。在未获得基因治疗产品的有效性和安全性数据的条件下,应首先考虑入组患有重度或晚期疾病的受试者,并考虑预期风险和潜在获益。根据罕见病自然病史研究情况,设置合理的入组受试者年龄条件,根据国际人用药品注册技术协调会 E19,一般遵循从成人开始入组。如患者在生命早期发病,或在成年之前已发展为严重危及生命,且无有效治疗手段,可考虑在非成人患者中开展临床试验。如果基因治疗产品拟治疗的罕见病为遗传性疾病,在筛选受试者时,应对其进行遗传检测或由其提供检测报告,以核对是否符合入选标准。受试者体内针对基因治疗载体的预存抗体,可能影响基因治疗产品疗效和安全性,因此,可设定一定的预存抗体阈值,以排除抗体阳性的受试者。

2.2 研究设计

罕见病患者入组数量有限,从 I 期临床试验开始,就应当全面收集相关数据。随机、对照(包括受试者自身对照)、盲法试验是提供有效性和安全性数据的理想设计类型。如入组处于不同疾病阶段或严重程度的受试者,应考虑根据疾病阶段/严重程度对受试者进行分层随机分组。如果临床试验中无法设置平行对照,可考虑使用历史对照。如无可靠的历史对照,需进行自然病史研究或设置一个导入期。研究终点的选择应能体现出明确的获益,必要时可与药品监管机构进行沟通交流^[11]。

2.3 剂量选择

同类产品临床试验经验和非临床研究的数据均可作为剂量选择的依据。I 期临床试验可通过剂量递增等方法,为后期临床试验推荐剂量,并应尽可能减少无效剂量下受试者的暴露。

2.4 安全性考虑

基因治疗产品的临床试验方案中,应对受试者安

全性进行充分监测。特别是 I 期临床试验设置的剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)定义或临床试验停止规则,应充分考虑受试者对安全性风险的承受能力。基因治疗产品的各种成分,如针对载体和/或转基因表达产物的先天和适应性免疫应答均可能会影响产品的安全性和疗效,因此,应建立相应的检测方法。当特定的基因治疗产品在人体中的使用经验有限时,对产品的安全性特征了解较少,可逐例入组受试者,并设置合理的组内给药间隔和组间给药间隔。对于可能持续存在、长期发挥作用的产品,应设置长期随访计划^[11]。应在产品研发的早期开始病毒脱落研究。

2.5 疗效终点

在充分了解疾病的病理生理过程和自然病史的基础上,科学、合理地设置基因治疗产品临床试验的疗效终点,必要时可与药品监管机构进行沟通交流^[11]。

2.6 患者参与药物研发

患者的意见在药物研发的所有阶段都能体现其重要意义和价值。在罕见病基因治疗产品研发立项、整体研发计划、临床试验开始前、临床试验实施中以及完成临床试验后等各个阶段,都能够纳入患者来全程参与。具体内容可参考《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则(试行)》^[12]。

3 Zolgensma 治疗 SMA 的临床试验设计^[13-14]

Zolgensma 以腺相关病毒为载体,携带人生存运动神经元 1(survival motor neuron 1, SMN1)基因。Zolgensma 于 2019-05-24 获得 FDA 批准上市,用于治疗 2 岁以下存在 SMN1 双等位基因突变的儿童 SMA 患者。Zolgensma 的批准基于一项 I 期临床试验和一项 III 期临床试验,有效性数据主要来自 III 期临床试验, I 期临床试验结果也支持有效性。安全性数据来自 I 期临床试验、III 期临床试验,以及其他正在进行的临床试验和拓展用药项目。

I 期临床试验是一项开放、单臂、剂量递增的临床试验,主要评估安全性和初步疗效。共入组 15 例 SMA 婴儿患者,分为 2 个剂量组,低剂量组 3 例,高剂量组 12 例。结果表明存在明显的剂量-效应关系。III 期临床试验是一项开放、单臂、以自然病史为对照的临床试验,主要评价 Zolgensma 治疗婴儿期发病的 SMA 的有效性和安全性。共纳入 21 例 SMA 婴儿患者,均给予同一剂量。主要疗效指标:①到 18 个月龄时,达到功能性独立坐姿时间 ≥ 30 s 的受试者比例;②14 个月龄时的存活率。存活率定义为避免死亡或

使用永久性通气 ≥ 14 d。

I期临床试验主要目的是安全性,纳入针对基因治疗载体抗体阴性的、婴儿期发病影响生存的I型SMA患者,通过I期临床试验剂量递增的设计,评估出存在剂量-效应关系,以及后续临床试验的推荐剂量。由于SMA存在未满足的临床需求,且当时可用药物诺西那生钠给药方式较为复杂,SMA自然病史研究较为充分,因此,III期临床试验选择自然病史研究作为对照。疗效终点选择发育里程碑与存活率的联合终点,既评估了对生存期的影响,也评估了对婴儿发育的影响。

4 讨论

罕见病的发病率低,药物研发的难度高。为促进罕见病药物研发,药品监管机构发布了多个罕见病药物研发相关的指导原则。近年来,国家出台《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》^[15]、《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》^[16]等多个文件,加快罕见病的审评审批。随着基因治疗科学的发展和药物研发的进展,药品监管机构发布了多个基因治疗的指导原则,如《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》^[17]《基因治疗产品非临床研究评价技术指导原则(试行)》^[18]《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)》^[19]《基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则》^[20]等,以规范国内基因治疗产品的研发,提高企业的研发效率。

参考文献:

- [1] 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 [2022-10-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c9de887410ddcc291ce5a1c039a241c6>.
- [2] 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]. 2018-06-08 [2022-10-24]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99>.
- [3] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发罕见病诊疗指南(2019年版)的通知 [EB/OL]. 2019-02-27 [2022-10-24]. <http://www.nhc.gov.cn/zyzgj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1fceb844333.shtml>.
- [4] 桂怡婷,李强,桂永浩. 罕见病的基因治疗应用与展望[J]. 临床儿科杂志, 2020,38(10):794-798.
- [5] 贺彩红,蒋琬姿,张丽雯,等. 罕见病领域研究现状与趋势分析[J]. 遗传, 2021,43(6):531-544.
- [6] 郁婷婷,傅启华. 罕见病诊治思考与展望[J]. 检验医学, 2021,36(2):119-121.
- [7] 顾学范,韩连书,余永国. 中国新生儿遗传代谢病筛查现状及展望[J]. 罕见病研究,2022,1(1):13-19.
- [8] 朱凌峰,王中健. 全球基因治疗药物研发现状分析[J]. 药学进展, 2022,46(5):325-338.
- [9] 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]. 2022-10-24 [2022-10-24]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255eb0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>.
- [10] FDA. Human gene therapy for rare diseases [EB/OL]. 2020-01-30 [2022-10-24]. <https://www.fda.gov/media/113807/download>.
- [11] 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《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》的通告(2020年第48号) [EB/OL]. 2020-12-11 [2022-10-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b823ed10d547b1427a6906c6739fd89>.
- [12] 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《组织患者参与药物研发的一般考虑指导原则(试行)》的通告(2022年第46号) [EB/OL]. 2022-11-25 [2022-11-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/41c7a683e4d0dcca28bccadc47096d2a>.
- [13] 李帅,李刚,陈桂良. 美国批准首个用于治疗脊髓性肌萎缩症的基因治疗药物介绍[J]. 中国医药工业杂志, 2020,51(11):1445-1453.
- [14] FDA. ZOLGENSMA. [EB/OL]. 2022-08-10 [2022-10-24]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/zolgensma>.
- [15] 国务院. 《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》 [EB/OL]. 2015-08-18 [2022-10-24]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm.
- [16] 中共中央办公厅、国务院办公厅. 《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]. 2017-10-08 [2022-10-24]. http://www.gov.cn/xinwen/2017-10/08/content_5230105.htm.
- [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《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》的通告(2022年第31号) [EB/OL]. 2022-05-31 [2022-10-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c0ec5e347ba84df67bf75e15f6ad3f3f>.
- [18] 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《基因治疗产品非临床研究评价技术指导原则(试行)》《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第49号) [EB/OL]. 2021-12-03 [2022-10-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/41bc557bec23a6ebf0e148cc989f041>.
- [19] 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 [2022-10-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c9de887410ddcc291ce5a1c039a241c6>.
- [20] 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《基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则》的通告(2023年第29号) [EB/OL]. 2023-04-14 [2023-04-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a0470fe8e6a9c38fb71e0b125d5f0762>.

(收稿日期 2023-04-18; 本文编辑 孟海峰)