

细胞和基因疗法临床试验的设计与交付

概述

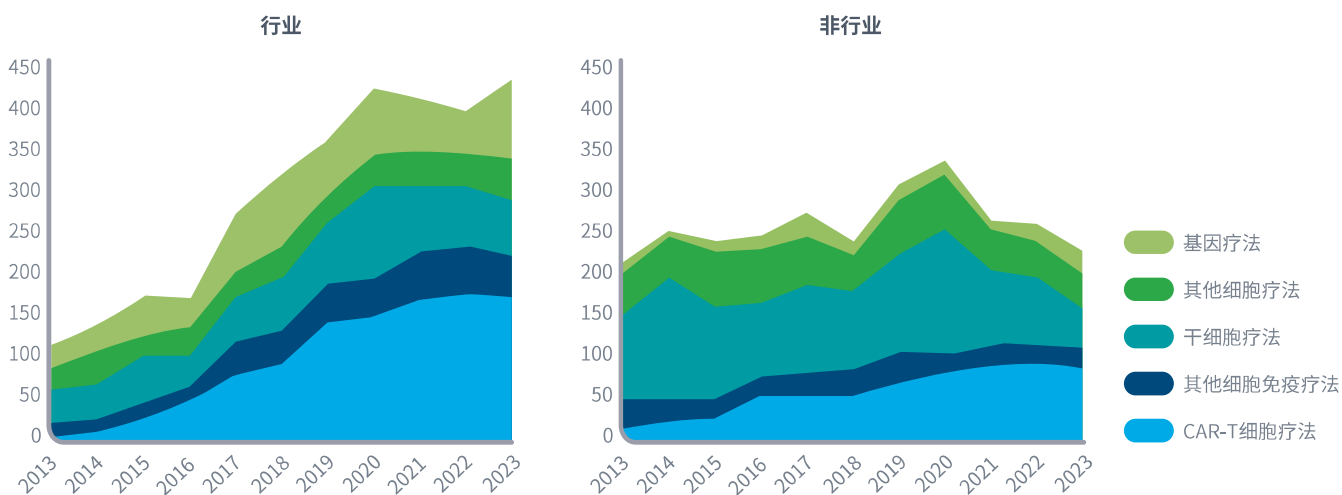
细胞和基因疗法 (CAGT) 在医学领域已取得显著进展，为遗传病患者提供了创新的治疗方案。最近，FDA 批准了33种CAGT，其中有7种于去年才问世。在全球范围内，这一发展势头仍在持续，目前开展的相关试验多达2000余个，预计2024年将有50多款新产品上市。这些数据表明了CAGT对临床医疗具有重大影响，同时也意味着患者将有更多的CAGT领域治疗方案可选。

CAGT监管动态概览

随着细胞和基因疗法创新的加速，监管环境也需要同步发展。图1表明了该领域研发创新的显著增长，随之也产生问题：监管部门、药物开发团队以及整个行业正在筹备哪些措施来应对这波创新浪潮？

监管机构正逐步适应并为CAGT的创新做好准备。其中FDA的监管工作最为突出，特别是为生物制品评价和研究中心 (CBER) 所制定的指南。

图1: CAGT研究逐渐增多

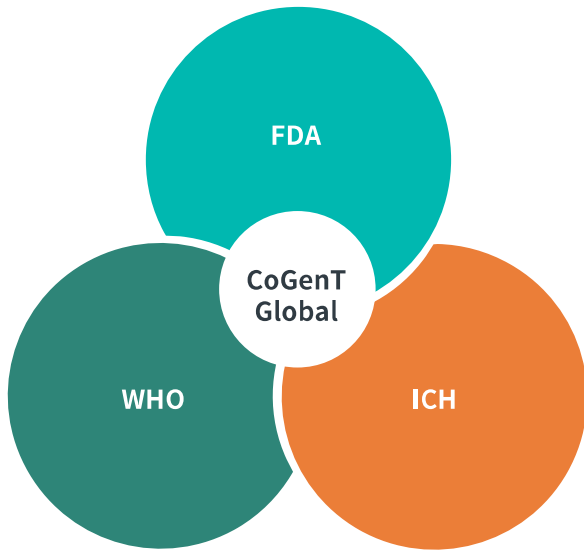


数据来源: The IQVIA Institute for Human Data Science, "Global Trends in R&D 2024"

美国《处方药使用者费用法案》(PDUFA) 为FDA提供了招聘和培训人员、实施新流程和制定指南的工具，以支持下一波CAGT创新工作，借助各项资源助力CAGT研究。这种积极主动的方法清楚地表明了CAGT发展的动态性质，此举为未来五年内监管框架可能出现的重大变革奠定了基础。

随着监管框架不断演变发展，申办方必须紧跟变化。此外，重要的是认识到FDA并非唯一一个正在塑造如此监管格局的机构。全球各地的监管机构正在通过WHO和ICH等平台开展合作，携手绘制CAGT监管工作的未来蓝图(图2)。这些国际合作对于营造具有凝聚力且可适应的监管环境而言至关重要，为CAGT创新格局提供了必要支持。

图2：通过全球目标协调CAGT试验



FDA 在基因治疗全球试点合作 (CoGenT Global) 中发挥的作用是推动创建统一的管理方式，以便对基因疗法加以监管。基于肿瘤领域 Orbis 项目的洞见，CoGenT Global 加强了国际监管机构间的沟通与合作。该倡议旨在简化开发和审查流程，以使监管机构和申办方双方都能从中受益。监测 CoGenT Global 的进展至关重要，因为它有可能加速并协调各辖区的发展。

CAGT监管重点考虑因素

由于全球监管工作将为统一协调监管措施奠定基础，因此，有必要重点关注 CAGT 临床开发工作中的关键考虑因素 (图 3)：

- 1. 监管与伦理审批：**了解审批环节所涉及的司法管辖权差异是关键，因为这些差异会延长时间表并使档案要求复杂化，从而影响 IND 和后期阶段。
- 2. 环境释放与审批：**相关团队必须了解国家和地方对于环境释放、影响和研究中心级产品分配的期望，并提前为这些细微差别做好准备。
- 3. 附加文档：**研发人员应预见到在研发期间 CAGT 需要的特定文档要求。
- 4. 更长的安全随访期：**CAGT 试验可能需要延长安全随访期，因此，需要就安全随访期进行全面细致的规划并分配相关资源。

图3：CAGT试验监管重点注意事项

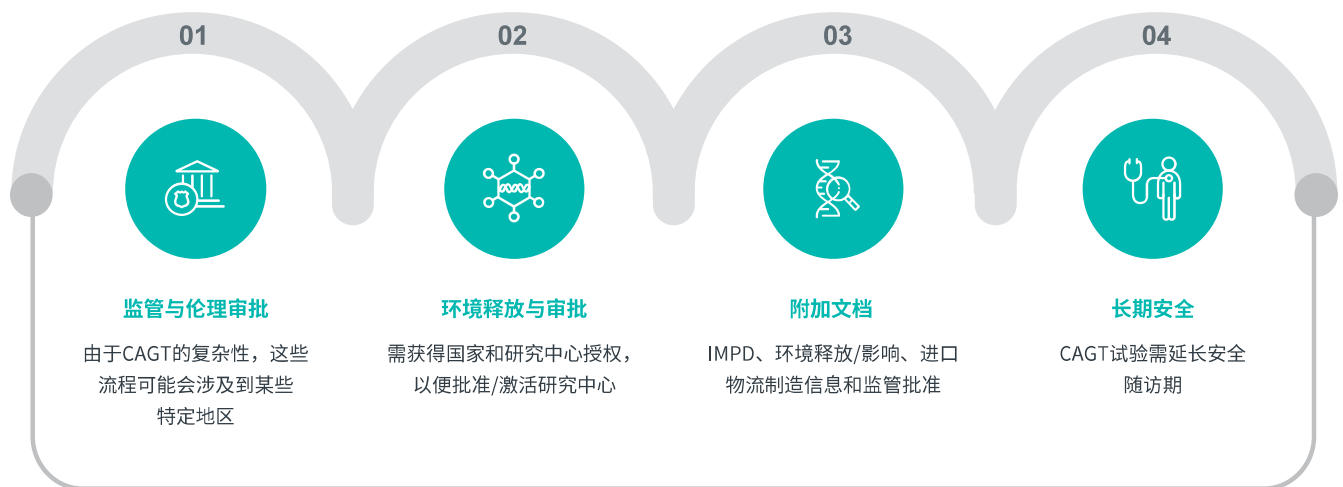


图4：收益与风险评估考虑因素

决策影响因素	证据与不确定因素	结论与原因
<p>情况分析</p> <ul style="list-style-type: none"> 镰状细胞贫血病 (SCD) 是一种遗传性血红蛋白 (Hb) 病，其特征是产生Hb，Hb使红细胞在缺氧状态下变形，从而导致溶血和血管闭塞危象。 SCD是美国最常见的血红蛋白病，患病人群约8万。 		<ul style="list-style-type: none"> SCD对美国人口有影响，而且还与大量发病率和死亡率有关。 SCD患者由于器官损伤累积，致使其生存期缩短，而暴发病情（如：急性胸部综合征或中风）可能立即致命。SCD成人患者的预期寿命约为45岁。
<p>未被满足的医疗需求</p> <ul style="list-style-type: none"> 20多年来，唯一获得FDA批准用于治疗SCD的药物是Hydroxyurea，其疗效不大，主要通过增加HbF表达来调节。过去十年，又有其他药物获得批准，其中包括：Crizanlizumab、Voxelotor和Lglutamine。这些药物不能治愈疾病，只能提供有限的帮助。 匹配供体的造血干细胞移植是儿童患者可能治愈的一种治疗选择。这种方式受限于缺乏合适供体和干细胞移植的潜在风险（包括移植抗宿主病）。 		<ul style="list-style-type: none"> 只有少部分SCD患者能够获得合适的HSPC移植供体。由于没有足够合适的供体，针对该治疗方案的医疗需求并未得到满足。
<p>临床利益</p> <ul style="list-style-type: none"> 基因编辑疗法 (Exa-cel) 在临床上显著减少了VOC。绝大多数受试者在使用Exa-cel后至少12个月没有出现VOC，从而实现了主要的疗效终点。同时，受试者在使用Exa-cel后，至少12个月完全没有因VOC (VH12) 而住院，而且该疗法还获得了药效学的支持，受试者在使用Exa-cel后第3个月，其HbF中位数开始出现潜在稳健表达（约40%）。 正如所有亚组的一致表现所示，受试者的治疗结果持久且稳健。 		<ul style="list-style-type: none"> 通过Exa-cel，大多数受试者至少12个月没有出现严重的VOC。 所有受试者均实现VH12，即至少12个月不会因VOC而住院。 受试者接受Exa-cel治疗后大约3个月，其HbF表达开始持续在40%的水平。
<p>风险</p> <ul style="list-style-type: none"> 最常见的不良反应（发生率≥25%）包括粘膜炎、恶心、肌肉骨骼疼痛、腹痛、呕吐、发热性中性粒细胞减少、头痛、瘙痒、食欲下降、便秘、关节痛、发热、腹泻、色素沉着障碍、疲劳、外周性水肿、胃炎、口咽痛以及疼痛。 45%的SCD患者出现严重的不良反应。最常见的严重不良反应（≥2名患者）包括胆石症、肺炎、腹痛、便秘、发热、上腹痛、非心源性胸痛、口咽痛、疼痛、败血症。 然而，用于编辑Exa-cel的CRISPR/Cas9带来的脱靶编辑风险尚不明确。 		<ul style="list-style-type: none"> 所提议的患者人群整体上可接受相关风险。 考虑到首次在人体基因编辑领域采用CRISPR Cas9技术，长期安全性将会作为一个重点考虑因素，而且将成为该技术上市后的一项要求/承诺。 为了最大程度地降低风险，药品标签信息中将包含延迟血小板植入和延长血小板减少的警告和预防措施。 尚未出现因不良事件而中止治疗的事件。
<p>风险管理</p> <ul style="list-style-type: none"> 药品说明书、PMR研究和药物警戒计划中的警告和说明足以管理风险。 		<ul style="list-style-type: none"> PMR研究及常规措施如：药品说明书和药物警戒计划足以管理风险。

明确未被满足的医疗需求

持久且稳健的反应证据

治疗人群可接受的总体风险概况

“长期安全”是一项重要考虑因素

图4是FDA对该疗法审查的收益 - 风险总结表。该产品满足了患者未被满足的医疗需求，这是监管机构考虑的一个因素。图表显示了产品的疗效及其治疗人群可接受的风险概况。尽管评审工作往往可能包含这些内容，但是，长期安全性评

估结果仍然将作为考量该疗法的一个重要因素。事实上，在不断变化的监管环境中，监管部门正逐渐就该疗法形成预期要求。此外，该疗法上市后的活动（图5）则是监管部门另一项不断变化的预期要求，申办方需要符合这些预期。

图5: FDA就上市后活动的建议



IQVIA Biotech 在帮助生物制药申办方识别和把握监管机会方面发挥着重要作用。通过将产品属性和适当的监管认定相匹配，从而更高效地克服监管挑战。上述已获批的疗法针对的是意义重大且未被满足的医疗需求，强调了明确定义适应症和患者群体对于符合监管要求的重要性。

CAGT产品临床开发解读

CAGT 项目在临床开发的早期阶段面临若干挑战，这些挑战会影响决策。如今，尖端的CAGT治疗技术正在使治疗方法发生变革。五大相关平台如图6所示。

图6: CAGT平台



细胞疗法通过替换受损组织、加强修复或诱导产生免疫反应，以对抗癌症等疾病，如antidra和Alofisel。基因疗法（如Zolgensma和Luxturna）通过引入功能基因来治疗遗传疾病。CAR-T疗法（如Kymriah和Yescarta）则通过改造T细胞来对抗癌症，同时修饰造血干细胞（如Zynteglo）以治疗β-地中海贫血。此类疗法的特点是具有独特的作用机制、复杂的制造过程和潜在的一次性治愈剂量，因此给药方式复杂。监管环境也在不断改进，以支持这些创新。

CAGT临床开发的挑战

研发人员将该等疗法转化为临床协议时将会面临诸多挑战。因此，需要在早期阶段就通过战略决策来降低风险并确保成功研发（图7）：

- 1. 试验设计：**关键考虑因素包括：确定目标人群、采用快速的通道认定、平衡入组标准以确保统计有效性及未来适应症扩展，并纳入患者意见。新颖的试验设计，如自适应模型和去中心化模型，对于最大限度地提高患者留存率至关重要。
- 2. 受试者和研究中心选择：**减少筛查失败策略包括：通过注册信息、预筛查方案以及患者组织来开发可持续的患者招募方法。为了克服监管障碍并接触到不同的患者人群，制定国家和研究中心的战略至关重要。

3. 试验实施：尽早应对生产和物流方面的挑战。确保后期研发的可扩展性，绘制流程以识别障碍，并了解监管要求，是协调患者旅程和疗法管理的关键。

4. 长期随访：制定全面战略包括减轻利益相关方的负担、确保数据质量并充分利用真实世界证据。高效地将受试者从主试验过渡到长期研究，并确定合适的研究中心和研究人员的对于这些可能历时15年的长期研究至关重要。

作为一个动态领域，每个细胞和基因平台都涉及到新技术的采用，这些新技术可能改变现有挑战或提出新挑战从而影响临床开发（图8）。这需要进行战略调整，如详细了解PI的工作能力、针对独有的毒性开展培训等。跨部门之间的专业合作对于有效开展试验也至关重要。

基因编辑疗法需要采用免疫逃逸细胞产品，因此，安全性和疗效方面的要求更高，且需要长期详细地对患者进行随访。因此，基因编辑疗法也更加复杂。获批后，需生成全面的安全及疗效信息。相应地制定能够适应真实病情且务实的研究方案，以便获得不同患者结局和治疗影响。

现实生活中的结局必须考虑诸如儿童器官生长和治疗变异性等因素，这些因素会影响疗效持久性和安全性。不良事件需要结合背景信息，考虑合并症和治疗情况。兼顾受试者生活质量与工作效率，对主观观点加以平衡。评估策略不仅需要评估疾病预后情况，而且还应当评估受试者和研究中心所承受的负担，从而确保长期且全面地获得这些疗法的数据。

图7：CAGT临床开发的挑战

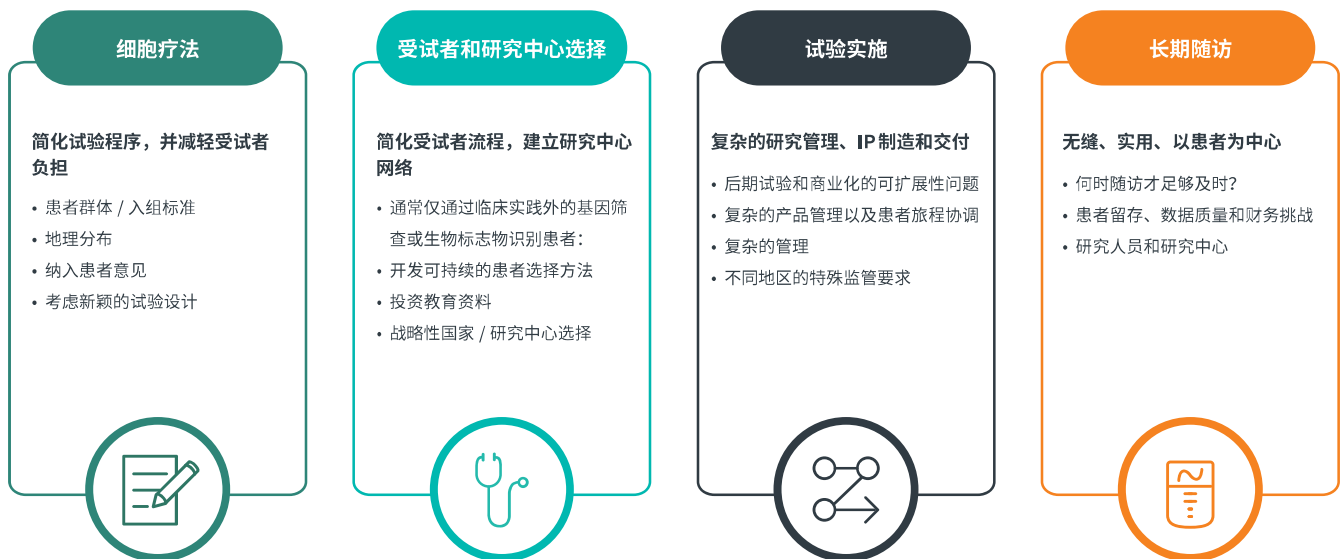


图8: CAGT平台的演变发展



临床运营考量

为满足CAGT领域的需求以及适应不断变化的监管环境, IQVIA Biotech 成立了细胞和基因研究管理团队。团队兼具细胞和基因卓越中心的专业知识与运营交付团队的卓越能力, 适时调整战略和执行计划, 为试验生命周期各阶段提供解决方案。通过整合前沿创新技术, 并从以往试验中总结最佳实践经验和实时洞见, 精准交付解决方案, 为客户创造显著价值并推进这些疗法更快惠及患者。

IQVIA Biotech为客户提供全面的端到端解决方案, 从临床前阶段到商业阶段, 确保连续性、可持续性和可扩展性。我们的综合实验室解决方案始终立足于细胞和基因检测前沿, 提前为实验室开发测试工作做好充分准备。随着监管审查力度不断加强, 我们的综合实验室解决方案在伴随诊断方面发挥重要作用。

IQVIA Biotech在监管和药物开发方面拥有前瞻性专业知识, 支持CAGT的快速发展。此外, 我们还具备深厚的专业实力, 不仅助力现有客户开拓业务, 而且助力客户及时适应治疗领域的发展进步。

我们提供的跨职能交付策略和协调策略对于客户成功运营至关重要。IQVIA Biotech 能够提供整合的科学和临床解决方案, 提升价值并加速患者治疗。CAGT 正逐渐颠覆临床研究范式, 我们将不断完善CRO服务解决方案, 确保满足该领域的独特需求。

更多信息, 敬请垂询

Vicky Yin
 IQVIA艾昆纬中国生物医药业务部负责人
 vicky.yin@iqvia.com