

细胞和基因疗法早期临床试验中的问题

幻灯片 1

本演示文稿将探讨细胞和基因疗法早期临床研究的问题。

幻灯片 2

美国食品药品监督管理局（FDA）有描述临床试验类型以及设计的法规，这些法规已经列在此幻灯片上。法规中的定义基本遵循 ICH E8 文件中关于临床试验的一般考虑。此次演讲将主要讨论第一阶段以及部分第二阶段的研究涉及的问题。

幻灯片 3

本演示文稿将讨论与细胞和基因疗法产品相关的临床风险；针对这些产品的临床研究方案设计、实施及分析中的一些注意事项；以及某些细胞疗法的捐赠人相关的问题。

幻灯片 4

审核任何临床试验首要的考虑是安全性，但对于细胞和基因疗法，还需要考虑其他的风险。对基因疗法来说，这些风险包括对受体基因组的直接影响（包括转化为癌症或可遗传给下一代的生殖系 DNA 的修饰）；基因药物所表达的转基因带来的直接影响；或对载体本身产生的毒性反应（例如严重的皮肤反应或凝血障碍）。

幻灯片 5

由于产品本身的特性，细胞疗法更为复杂。作用方式并不总是很明确，效力测定也不精确，因此可能无法完全预测风险。至于生产方面，生产中小的变化都可能影响临床结果。研究性新药的临床审评人员都会审核申请文件中的 CMC 信息，因为生产工艺的变更可能影响最终产品的毒性。像很多基因疗法一样，细胞疗法在受体中的作用期限可能会延长。事实上，一些细胞疗法的作用可持续一生。只有通过长期观察，才能评估细胞功能及其活性的稳定性。

幻灯片 6

对细胞疗法来说，临床不良反应可能来自：体内分化为不希望出现的细胞类型或形成异位组织（包括转化为肿瘤）；转移至离目的位点较远的位置；激发对移植细胞的免疫反应；或者如果细胞疗法中有淋巴成分，则可能会引发移植物抗宿主病。

幻灯片 7

对于基因修饰细胞疗法，前面三张幻灯片中提到的所有风险因素都适用。

幻灯片 8

减轻首次人体临床试验的风险，很大程度上依赖于临床前动物研究的数据。用动物不良反应率来寻找最佳初始剂量。通过器官毒性状况来设计出安全监控方案以及临床研究所要求的其他监控。通过动物体内的生物分布，找到药物代谢动力学采样的最佳方式或人体内的生物分布，并评估动物中是否有剂量-时间表依赖性，这可能有助于选出最佳的临床试验方案方法。这听起来很像是有关基础小分子的流程，但针对细胞和基因疗法可能会有一些令人困惑的问题。

幻灯片 9

一些细胞和基因疗法产品相对无毒，因此很难确定安全的初始剂量。一些产品可能是有人体特异性的，所以动物模型中的检测结果可能难以准确预测对人体的毒性。再者，当用特定装置给药时，如使用导管将干细胞注射到心脏或大脑内时，临床前测试将需要测试相同的给药路径。这将证明这一流程的安全性，但如

果不具备足够小的给动物体内给药的装置，那么这一流程可能就会变得复杂了。

幻灯片 10

接下来我们讲一下方案设计。

幻灯片 11

对于早期临床试验，尤其是首次人体临床试验研究而言，主要目标通常是确定安全剂量，如 MTD（最大耐受剂量）以及建立安全特性。很多研究者仅说明目标是安全性。但是仅确定一种药物是安全的就需要成千上万个患者，因此对于这些早期临床试验，我们期待方案中有更具体的目标。

由于产品可能实际上毒性很小或没有毒性，因此将毒性作为研究终点可能并不值得。很多生物结果，如移植、转基因表达、最佳生物剂量或对疫苗的免疫应答都可作为主要终点的替代选项。

最后，即便是在早期临床试验阶段，也应包括效力判定的次要目标，无论是短期疗效还是长期结果。这些数据对于后期阶段试验设计将非常有帮助。

幻灯片 12

事实上，如果合格标准具有高选择性，例如，当试验一个癌症药物时，只选择有有限数量肿瘤的患者，我们可能推荐设计中包含一个对照组，即随机化的第一阶段临床试验，因为文献中可能没有这些亚组的研究结果。

FDA 会看所述群体的风险获益，因为细胞和基因疗法产品可能会有长期风险。我们几乎从未将存在良性风险的患者纳入这些产品的首次人体临床试验。然而，我们既不希望对患者群体的选择作太多限制，也不希望所纳入患者的病情严重到无法评估其毒性。必须找到科学与风险获益之间的平衡点。

幻灯片 13

在试验设计方面，生产个性化给药还会带来其他挑战，因为在确定合格标准时，需要将生产用时考虑在内。例如，首次进行组织采集时的合格标准也许会不同于给药时的合格标准。给药时的标准可能需要反映出在接受治疗前等待了 4 个月的受体的预期临床状态。事实上，研究方案应具体到什么时候得到患者对于接受治疗的知情同意，在采集组织时还是在首次给药时。同样，方案中应当明确何时停止对某些患者的研究以及替换患者的时间。例如，如果出现生产故障，是将其视为可行性研究的终点，还是作为应计项目替换研究对象？

幻灯片 14

接下来我们探讨治疗方案。首先，如何确定初始剂量？如果有动物或体外数据来支持一个初始剂量，那么药物/毒性审评人员可以大体确定拟定初始剂量是否安全。如果没有动物或体外数据，但是对该类产品有大量的文献研究，那么可以用文献信息来支持初始剂量。例如，如果有人提出从骨髓中选择 CD34 细胞的新方法，生产企业可能不需要做很多临床前研究，甚至一期临床试验，因为用于造血干细胞移植的 CD34 细胞数量是已知的。然而，如果没有动物数据，也没有该类产品的经验，那可能很难得出支持初始剂量的结论。与其他审评人员进行讨论可能有助于确定处理这种情况的最安全的方式。

幻灯片 15

其次，应使用什么单位给药？这些产品的活性、非活性和毒性部分可能差别很大。例如，一些病毒颗粒可能是空的，因此没有治疗活性，但如果载体本身具有毒性，那么颗粒总数需要纳入到给药方案中。

细胞疗法也同样复杂。例如，对于同种异体干细胞产品，给药可能需要基于活性成分，即 CD34 细胞。但

是为预防移植物抗宿主病，需要限制毒性细胞类型，即 CD3 T 细胞。

然而，活性细胞亚群甚至经常并未明确，因此，需要根据有核细胞的总数来确定剂量。这种情况下，FDA 经常要求申办者收集最终细胞疗法产品中各个亚群的数据，并与临床结果进行比对，以找出关键细胞亚群。

对于基因修饰细胞，过去转导细胞的效率一直非常低，10-20%。借助诸如晚生代逆转录病毒载体及慢病毒载体等新型病毒载体，转染率已高达 70-90%，尽管批次间会有差异。这种差异可能导致不同患者的活性细胞剂量存在巨大差异。如果可以很容易地找到转导细胞，那么通过转导细胞数量，可以确保病人给药剂量的一致性。

幻灯片 16

关于治疗方案，对首次人体临床试验 FDA 通常都要求提供单次给药的方案。通常情况下不允许重复给药，除非对产品的毒性有很好的了解。另外，多个患者不应同时开始治疗。第一位患者接受治疗后，应进行最低限度的随访，以保证安全性，然后再开始治疗下一个患者。

如果设置了对照组，且研究方案为盲法研究，则需要考虑几个伦理方面的问题。例如，对于通过外科手术植入大脑的细胞疗法，对照组可能需要颅骨钻孔，以保护盲法研究。或者，如果已知试验产品会产生局部刺激，对照组患者可能需要接受痛苦的炎性物质注射。是否允许甚至需要这些对照组需要具体到产品及目标人群而定，尽管通常最好避免。

添加用药的方案是允许的，但 FDA 需要了解此类设计中可能存在的一些问题。例如，如果同时给药，化疗会抑制产生对疫苗的免疫应答吗？或者，一个相对没有毒性的生物制剂会与化疗或放疗相互作用，并增加其毒性吗？在界定剂量限制性毒性时，后一种情况尤其棘手。

幻灯片 17

对于首次人体临床试验而言，即使该疗法为化疗、放疗或其他药物以外的附加疗法，也需要将所有潜在毒性考虑在内。掌握给药或者联合治疗方案实施后三十天内的所有情况尤为重要。对于已充分知悉其毒性特征的产品，进行目标安全监控可能就足够了，但是这显然不适用于任何首次人体临床实验。

根据疾病的自然史以及标准疗法的预期毒性水平，不同研究对剂量限制性毒性的选择也会不同。例如，对于没有其他选择的癌症晚期患者，我们可能接受更高层次的毒性，但对于一个服用预防性药物的健康人，我们可能只能接受更低的毒性。

幻灯片 18

再来看一些例子。这张幻灯片列出了为接受门诊治疗的活跃期癌症患者所设定的剂量限制性毒性。不可接受的毒性包括至少持续七天的低中性粒细胞计数，或有败血症的情况下，血小板计数至少连续七天较低，血小板计数极低，或任何三级或四级的器官毒性。数十年来，人们已经达成共识，即超过 30% 的门诊患者出现以上任何毒性表现就是不可接受的。这个比例限制世界各个地方会有所不同，在 17-30% 之间，因此，请与当地管辖机关的同事进行确认，以确定剂量限制性毒性的适当临界值。此百分比为确定药物最大耐受剂量 (MTD) 的“3+3”设计的基础。

幻灯片 19

某些情况下，上述毒性水平可能也是不可接受的，例如，临床前研究表明并无预期毒性，或给正常健康人群接种预防性疫苗。在这些情况下，即使二级的器官毒性水平也可能被视为不可接受。另一方面，当将新的生物制剂添加到如高剂量化疗或放疗等高毒性治疗方案时，即使没有添加新药物，预期所有患者都会出现三级毒性反应。因此，“3+3”规则并不适合与剂量限制性毒性的通常定义一起使用。

幻灯片 20

针对这些情况，已经开发了其他的统计方法，通过研究尽可能少的患者以及使用目标人群可接受的毒性水平，来为第二阶段的临床试验设定剂量。这个表格描述了一些较新的贝叶斯设计，可用于界定单一药物或新药组合的 MTD。与标准的“3+3”试验设计相比，贝叶斯设计更依赖于统计人员的高度参与，但它们在具体针对产品和研究人群的实际终点方面也要灵活得多。

幻灯片 21

对于研究人群，细胞和基因疗法的疗效终点与任何其他产品的疗效终点相同。疗效终点的要求不因产品而降低。无论是小分子药物、基因疗法还是细胞疗法，治疗某种特定疾病的终点都是相同的。

然而，对事件发生时间终点的定义需要考虑个体化药物的生产步骤。例如，当患者死亡时，生存期就结束了，但是从哪算开始呢，从研究注册时、还是采集组织时、还是治疗开始时？这些问题首先在方案中要有所规定。

反应的定义一般遵循标准的公认准则，尽管对于反应可能延迟、或疾病发展与炎症反应可能无法区分的免疫疗法，方案应反映对定义的修改，以包含这些众所周知的情况。

最后，对于 1b 阶段研究或使用体外终点的情况，FDA 会要求申办者使用两种方法进行终点判定，因为鉴于所使用的大多数体外方法都没有进行临床结果验证，你不能确定一个方法是否能反映真实的情况。

幻灯片 22

安全监控当然是方案的重要组成部分。美国针对严重不良反应事件的报告和年度安全报告有明确的法规。这些法规通常遵循人用药品注册技术要求国际协调会议（ICH）关于安全报告的指南。

尽管加速报告一般仅限于可疑的意外严重不良反应，但幻灯片上列出的几项预期不良反应事件也可能需要及时报告，因为它们可能反映了在更多患者接受治疗之前需要解决的一些生产问题。当产品具有人类特异性，且临床前安全数据有限时，快速报告的要求可能有时也需要放宽。这样可以发现意料之外的不安全的疗法，避免对后续患者产生毒性。

对于基因疗法，当使用可传播给他人的病毒载体时，也会有对家庭成员和医疗服务提供者的安全考虑。在这种情况下，FDA 希望申办者生成数据，以确认基因药物没有通过研究对象传染给密切接触者或家庭成员。

幻灯片 23

FDA 有一份基因疗法长期安全监控的指南文件。

如果载体正在整合或有潜伏期，如 HSV，FDA 要求申办者随访患者 15 年，确保不会出现后期安全问题。靶标是非分裂细胞的话尤其需要随访，因为它可能在多年后才显现出问题。

同样，如果转植基因为一个生长因子或转录因子，它可能会改变细胞周期，在患者体内诱发癌症，这种情况也需要进行长期观察，而不是只在给药后观察 30 天。

对于细胞疗法，如果移植细胞能够转化或迁移，就有可能形成异位组织。长期的安全监测就有必要。

FDA 尽量不让这些监测计划成为申办者的负担。FDA 可能会要求申办者每年报告一次病人是否活着，或是否患癌症或出现其他健康问题。申办者可以通过给病人写信或打电话来采集信息。这些安全信息很重要，

且不需要做很多工作便能收集。

幻灯片 24

最后，让我们简要地看一下供体方面的问题。

幻灯片 25

《美国联邦法规》第 21 篇第 1271 小节有关于细胞及组织疗法同种异体供体筛选和检测的规定。这项法规主要是为了防止肝炎或艾滋病等传染性疾病从供体传播给受体。如果研究涵盖从定向供体身上采集细胞，则研究方案或与研究相关的文件需要说明研究人员应如何遵守法规。FDA 也会审核供体治疗计划，以确保其不是研究的一部分，因为如果是研究的一部分，这种计划可能需要额外的知情同意、伦理审查委员会 (IRB) 监督和安全监测。如果供体本身不是研究对象，或者如果细胞是从供应商处购买用于给研究对象给药的，那么方案可能需要简单地列出选择适合用于研究的细胞的详细过程。如果细胞在被用于受体前要进行额外的处理，产品审评人员还将确保初始材料包括确保符合《美国联邦法规》第 21 篇第 1271 部分所需的文件。

幻灯片 26

综上所述，与小分子药物相比，细胞和基因疗法产品具有其独特性。这些产品需要新颖的研究设计来针对其独特性。在定义临床终点时需要密切注意细节。由于这些产品相关的安全问题，应考虑进行专门的监测和报告，特别是长期监测。此外，需要充分筛选供体，以防止传染性疾病的传播。

幻灯片 27

此幻灯片所列为与临床审评员有关的指南文件，在 FDA 网站上也可找到。

幻灯片 28

此幻灯片列出了本演示文稿中提到的临床试验设计的参考资料。

幻灯片 29

此幻灯片列出了本演示文稿中用到的首字母缩略词。

幻灯片 30

关于“细胞和基因疗法早期临床试验中的问题”的演示文稿到此结束。

在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！