



基因治疗发展现状及展望

史彤, 李积宗

Progress and perspective of gene therapy

SHI Tong, LI Jizong

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202112015>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

烟酰胺磷酸核糖转移酶基因编辑对人胚胎干细胞生长影响的研究

The effect of Nampt gene editing on the growth of human embryonic stem cells

药学实践杂志. 2019, 37(3): 237-240 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.009

抗病毒药物研究进展及其在军事方面的应用

Progress on anti-viral drugs and the application in military

药学实践杂志. 2019, 37(3): 201-205 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.002

UGT1A1基因多态性对药物代谢和临床作用影响的进展

Research progress on the effect of UGT1A1 gene polymorphisms on drug metabolism and clinical efficacy

药学实践杂志. 2018, 36(6): 488-492 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.003

环孢素注射液在肾移植患者中的血药浓度与基因多态性的相关性研究

Study on correlation between plasma concentration of cyclosporine injection and gene polymorphism in renal transplant patients

药学实践杂志. 2020, 38(4): 334-339 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201911107

适配体C2min介导的可靶向2种前列腺癌基因的递送系统

The C2min aptamer-modified gene delivery system for targeting ADPC/AIPC prostate cancer

药学实践杂志. 2020, 38(1): 47-51,66 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201906038

SLCO1B1 521 T>C和APOE基因多态性对阿托伐他汀调脂疗效及安全性的影响

Effects of SLCO1B1 521 T>C and APOE gene polymorphisms on lipid-lowering efficacy and adverse reactions of atorvastatin

药学实践杂志. 2021, 39(3): 245-248 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202012013



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

基因治疗发展现状及展望

史 彤, 李积宗 (上海市生物医药科技发展中心, 上海 201203)

[摘要] 基因治疗是指通过修饰或操纵基因的表达从而改变活细胞的生物学特性以达到治疗目的的治疗手段。随着载体递送、基因编辑等相关技术的快速发展, 基因治疗已被广泛应用于遗传性疾病和肿瘤等难治性疾病的研究, 其基因产品在多个国家获批上市, 显示出令人惊喜的疗效。大型药企纷纷布局基因治疗领域, 同时涌现出大量创新型企业, 加入到基因治疗研发的行列, 基因治疗展现出广阔的市场前景。本文从基因治疗关键技术的研究进展、产业发展、监管政策及未来展望等方面进行探讨。

[关键词] 基因治疗; 基因编辑; 产业发展; 监管政策

[中图分类号] R450 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2022)04-0296-06

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202112015

Progress and perspective of gene therapy

SHI Tong, LI Jizong (Shanghai Center of Biomedicine Development, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Gene therapy is generally referred as a therapeutic method through modifying or manipulating gene expression and accordingly changing biological characteristics of living cells. With the substantial progress of vector delivery, gene editing and other relevant technologies, gene therapy has been widely applied in the research of genetic disorder, cancer and other refractory diseases. Gene therapy products have been approved in many countries and exhibited amazing therapeutic effectiveness. Big pharmaceutical companies have strategically entered this field along with many innovative entrepreneurs. Gene therapy has showed great market potential and prospect. In this review, research progresses, industrial developments, administration policies, as well as future expectations of the gene therapy were discussed.

[Key words] gene therapy; gene editing; industrial development; administration policy

基因治疗是指通过修饰或操纵基因的表达从而改变活细胞的生物学特性以达到治疗目的的一种治疗手段。1990年, 美国批准开展了首例基因治疗临床试验, 利用逆转录病毒将正确编码的腺苷脱氨酶 ADA 基因导入患者体内, 有效恢复了患者体内 ADA 合成, 开创了基因治疗成功的先例^[1]。实际上, 1991年, 我国对 B 型血友病患者展开了国际上第 2 次基因治疗临床试验^[2], 并在 2003 年, 我国批准了世界首例基因治疗产品 (Gendicine, 商品名: 今又生)^[3]。首个基因编辑临床试验也在我国开展^[4]。虽然对基因治疗的认识经历了从乐观到怀疑, 再到理性认识的过程^[5], 但基因治疗对于遗传性疾病和肿瘤的治疗确实表现出惊人的功

效, 并展现出巨大的市场空间。近年来, 随着基因编辑、载体递送等技术的快速发展, 基因治疗已经从实验室进一步走向产业, 各大药企争相布局基因治疗, 同时涌现出大量创新型企业, 加入到基因治疗研发的行列。本文从基因治疗关键技术研究进展、产业发展、监管政策体系及未来展望等方面进行探讨。

1 基因治疗关键技术研究进展

随着人们对疾病发病机制的研究逐渐深入, 科学家们发现, 许多疾病是由于遗传物质改变, 例如某个基因的缺失或变异等, 而导致功能蛋白表达异常, 从而引起病变。基因治疗则可通过修复致病基因, 达到缓解和治愈疾病的目的。基因治疗不仅能对血友病等遗传性疾病发挥作用, 在一些获得性疾病, 如肿瘤等疾病中也同样有效^[6-7]。

1.1 基因治疗作用机制

基因治疗机制包括: ①用正常的基因补偿突变的基因^[8], 例如用正常的凝血因子 VIII 或 IX 基因

[基金项目] 上海市生物医药产业技术创新服务平台”专项 (20DZ2292100)

[作者简介] 史 彤, 博士, 高级工程师, 研究方向: 科技服务与管理, Email: shitongstella@163.com

[通信作者] 李积宗, 高级工程师, 研究方向: 科技服务与管理, Email: jizongli@stscsm.sh.gov.cn

分别替代变异的基因来治疗血友病;②修复体内突变的基因^[9-10],例如I型酪氨酸血症、镰状细胞病、杜氏肌营养不良症等单碱基突变的遗传病的治疗;③使功能异常的致病基因失活/激活^[11-13],例如家族性高胆固醇血症、遗传性耳聋等疾病的治疗;④将新的基因或修饰后的基因导入人体进行疾病治疗^[14],例如用嵌合抗原受体T细胞疗法治疗肿瘤。

1.2 操纵改造基因的方法——基因编辑技术

基因编辑技术是指通过在DNA中产生靶向双链断裂,然后激活细胞DNA修复通路,进而实现对目的基因的定点突变、插入或敲除^[15]。目前应用最多的是第3代基因编辑工具“规律间隔成簇短回文重复序列”(CRISPR)^[16]。传统的CRISPR系统为CRISPR/Cas9,通过与目标序列互补的单链引导RNA(sgRNA)将Cas蛋白引导到特定核酸序列上,Cas蛋白负责剪切核酸。该系统虽然功能多样、高效且易于使用,但易出现脱靶效应等情况,而且需要通过DNA双链断裂激活修复通路,这可能会对细胞产生不良影响。一些新型的衍生编辑技术,包括碱基编辑器(BE)、先导编辑(PE)和Cas13^[17]被相继开发出来,使基因编辑不依赖传统的DNA双链断裂,直接实现单碱基的定向修改和替换。

CRISPR/Cas及其衍生编辑技术已成为生物学领域最热门的技术,在基因治疗领域的应用也从单基因遗传病拓展到肿瘤、感染性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病以及代谢性疾病等。

1.3 基因治疗技术实现路径

按照导入形式分为体外基因导入(ex vivo)和

体内基因导入(in vivo)两种^[6]。①体外途径中,分离患者自体细胞后,将目的基因转入细胞,在体外对细胞基因修饰后,将修饰后的细胞重新回输患者体内,以达到治疗的目的。例如,嵌合抗原受体T细胞疗法(CAR-T),分离患者自身T细胞,体外修饰后重新回输患者体内,高效识别肿瘤细胞并杀灭,达到治疗效果。②体内途径则是将基因通过适当载体系统直接导入人体,对人体细胞进行修饰,以达到治疗的目的。体内途径主要有基于载体系统的DNA/mRNA导入疗法等。

按照基因治疗的材料、转基因方法和临床应用,可以将基因治疗做以下分类,见图1。

1.3.1 基因治疗载体

安全有效的载体递送系统是基因治疗成功的关键,也是目前基因治疗所面临的瓶颈^[5]。基因治疗的载体包括病毒载体和非病毒载体两种。病毒载体包括逆转录病毒、腺相关病毒(AAV)、腺病毒以及慢病毒(LV)等。非病毒载体主要包括阳离子多聚物载体、脂质体载体、纳米颗粒载体等。采用病毒作为载体的基因治疗方案约占70%,但需进行改造,成为无毒、高效、低免疫原性的递送载体^[18-19],如腺相关病毒。迄今为止,以腺相关病毒为载体的基因治疗药物已经有3种获批上市,分别为诺华旗下的AveXis公司开发的用于治疗脊髓性肌萎缩症的Zolgensma(用于治疗2岁以下脊髓性肌萎缩症患者)、荷兰UniQure公司开发的用于治疗脂蛋白酯酶缺乏症的Glybera,以及Spark Therapeutics公司用于治疗RPE65突变相关视网膜营养不良的



图1 基因治疗技术实现路径

Luxturna。Luxturna 也是美国批准的首个真正意义上的基因疗法。

1.3.2 溶瘤病毒

溶瘤病毒(OV)是一种新型肿瘤免疫疗法,能选择性感染和杀伤肿瘤细胞。溶瘤病毒可通过直接裂解肿瘤细胞、激发机体抗肿瘤免疫反应等多种调控机制破坏肿瘤细胞,而不影响正常细胞的生长^[20]。常用的溶瘤病毒包括腺病毒、痘病毒、疱疹病毒、呼肠孤病毒和柯萨奇病毒等^[21]。

早期的溶瘤病毒疗法,主要是利用天然的野生型病毒,能引发强烈免疫反应和并发症。随着基因工程技术的不断发展,经过基因改造的溶瘤病毒,由于疗效、特异性和安全性大大提高,而被广泛应用于抗肿瘤疗法。重组人5型腺病毒(安科瑞,H101)是经基因改造的溶瘤腺病毒,于2005年由国家食品药品监督管理局批准上市,用于联合化疗治疗鼻咽癌。该药是世界上最早的一种溶瘤病毒,也是目前最常用的一种溶瘤病毒疗法。2015年美国FDA和欧盟批准的溶瘤病毒 T-Vec 上市,目前也被广泛用于复发黑色素瘤治疗。

虽然溶瘤病毒疗法取得了一定进展,但仍需深入研究溶瘤病毒与肿瘤细胞、机体免疫系统之间的相互作用,探索更具个体化的,多种方式联合的肿瘤治疗方法。

1.3.3 mRNA 药物

mRNA 即信使 RNA,由 DNA 转录生成,在细胞中可翻译成为蛋白质,发挥相应的功能。新冠疫情的爆发使 mRNA 技术成为业界关注的热点。从原理上讲,mRNA 可以用于预防及治疗领域,应用方向上可以包括针对传染性疾病的预防性疫苗、针对肿瘤的治疗性疫苗以及主要针对罕见病的全身分泌性蛋白疗法^[22],因而具有巨大的市场前景。目前,国际上 mRNA 疗法的三大巨头分别为美国 Moderna、德国 BioNTech 和德国 CureVac 公司。三大巨头在感染性疾病、肿瘤和罕见病等领域都布局了相应的研发管线。我国 mRNA 疗法起步较晚,但近年来发展迅速,涌现出上海斯微生物、苏州艾博生物、深圳深信生物以及上海蓝鹊生物等一批致力于 mRNA 疗法的创新生物技术公司。

目前,mRNA 疗法中仅有 Moderna、辉瑞等公司研发的新冠 mRNA 疫苗上市,其他感染性疾病疫苗、肿瘤疫苗以及治疗性药物尚在研发中。

mRNA 疗法的优势在于开发时间短、易于合成,但 mRNA 具有不稳定、在组织内易被降解等缺点,尤其是 mRNA 在体内的有效靶向递送,是目前

mRNA 疗法的主要难点之一,先进制剂和递送方案也成为 mRNA 药物的核心技术与门槛之一。众多科学家投入到 mRNA 载体研究中,已开发出包括脂质体纳米颗粒(LNP)、阳离子脂质体复合物(LP)、脂质体聚合物(LPR)、阳离子纳米孔(CNE)等在内的多种载体,推动 mRNA 疗法快速发展。

2 基因治疗产业发展概况

近年来,随着基因治疗技术的快速发展,对生命科学产生了革命性影响,尤其是 2020 年获得诺贝尔化学奖的基因编辑技术的诞生,基因治疗技术为多种难治性疾病提供了新的治疗手段。目前,国际上已有 30 多种基因治疗产品批准上市(表 1)。

我国基因治疗产业目前多集中在中游药物研发创新领域,上游产业链核心环节卡脖子现象依然严重,亟待突破,但目前也有针对不同适应证的多种基因治疗产品进入临床研究阶段,并有 5 款获批上市,成为仅次于美国的第二研究大国。

上海已将细胞和基因治疗作为生物医药领域重点支持和发展的方向,2019 年 6 月,上海市科学技术委员会正式批复成立张江细胞产业园,并于 2021 年 10 月升级为张江细胞和基因产业园。目前园区已有 80 多家细胞和基因相关机构入驻,其中包括细胞存储、研发、制备、检测、临床应用等多个领域,逐步形成了细胞和基因治疗的创新链和产业链雏形(表 2)。截至 2020 年 9 月,张江细胞产业园共有 15 项细胞药物获批临床试验,占全国总获批数(46 项)的近 1/3。2021 年上海复星凯特和药明巨诺的两个 CAR-T 治疗药物分别获批上市。上海已成为细胞和基因治疗领域的领头羊。

3 基因治疗监管政策体系建设情况

早在 1976 年,重组 DNA 技术诞生之后,美国国家卫生研究院重组 DNA 咨询委员会发布了《重组 DNA 分子实验室准则》,这是世界上首个实验室基因工程的管理法规,开启了生物技术立法的先河。1985 年,美国国立卫生研究院颁布的《人类体细胞基因治疗的设计和呈批考虑要点》,涵盖了开展基因治疗临床研究的基本要求,是基因治疗领域第一个系统的法规。1997 年,美国正式将基因治疗纳入到药品管理的法规体系内,以 FDA 作为主管机构,并采用了法律管制和咨询机构或委员会相结合的双重管理模式^[6]。

从 1993 年起,我国首个基因治疗法规《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》发布,经

表1 全球上市的基因治疗药物

药名	申请公司	适应证	申请国(获批时间)
Vitravene	Vitravene®	HIV 阳性患者的巨细胞病毒 (CMV) 视网膜炎	美国(1998年) 欧盟(1999年)
今又生	赛百诺	头颈部鳞状细胞癌	中国(2003年)
Macugen	Eyetech & Pfizer	新生血管性年龄相关性黄斑变性	美国(2004年)
Rigvir	Latima	黑色素瘤	拉脱维亚(2004年)
安柯瑞	上海三维生物	鼻咽癌	中国(2005年)
Rexin-G	Epeius	多种恶性肿瘤	菲律宾(2007年)
Neovasculgen	Human Stem Cells Institute	周边血管动脉疾病, 包括重度肢体缺血	俄罗斯(2011年) 乌克兰(2013年)
Glybera	UniQure	家族性脂蛋白脂酶缺乏症	欧盟(2012年)
Defitelio	Jazz Pharma	肝窦阻塞综合征 / 静脉闭塞性疾病伴随造血干细胞移植后肾或肺功能障碍	欧盟(2013年) 美国(2016年)
Kynamro	Ionis Pharma & Kastle	辅助治疗纯合子家族性高胆固醇血症	美国(2013年)
Imlygic	Amgen	黑色素瘤	美国(2015年) 欧盟(2015年)
Exondys 51	Sarepta Therapeutics	杜氏肌营养不良症(DMD)	美国(2016年)
Spinraza	Biogen	脊髓性肌萎缩症(SMA)	美国(2016年) 中国(2019年)
Strimvelis	GSK	腺苷脱氨酶重症联合免疫缺陷(ADA-SCID)	欧盟(2016年)
Zalmoxis	MolMed	辅助治疗具血液瘤高风险的半相造血干细胞移植	欧盟(2016年)
Kymriah	Novartis	前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病(ALL) 和复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)	美国(2017年)
Yescarta	Kite Pharma	复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	美国(2017年)
Invostra-K	TissueGene	症状性和持续性膝骨关节炎	韩国(2017年)
Onpattro	Alnylam Pharma & Sanofi	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性(hATTR)引起的多发性神经病成人患者	美国(2018年)
Tegsedi	Ionis Pharma hATTR	hATTR引起的多发性神经病成人患者	美国(2018年) 欧盟(2018年)
Givlaari	Alnylam Pharma	急性肝卟啉症	美国(2019年)
Luxturna	Spark Therapeutics	双等位基因RPE65突变造成的视力丧失遗传性视网膜营养不良	美国(2019年)
Zolgensma	AveXis & Novartis	SMA	美国(2019年)
Zynteglo	Bluebird	非β0/β0基因型输血依赖性β-地中海贫血(TDT)	欧盟(2019年)
Vyondys53	Sarepta Therapeutics	抗肌萎缩蛋白基因外显子53剪切突变的DMD	美国(2019年)
Waylivra	Ionis Pharmaceuticals公司及其子公司Akcea Therapeutics	家族性乳糜微粒血症综合征(FCS)成年患者控制饮食之外的辅助疗法	欧盟(2019年)
Collatogene	AnGes	重症下肢缺血	日本(2019年)
Tecartus	Kite Pharma	复发或难治性套细胞淋巴瘤(MCL)	美国(2020年)
Libmeldy	Orchard Therapeutics	异染性脑白质营养不良	欧盟(2020年)
Leqvio	Novartis	成人原发性高胆固醇血症(杂合子家族性和非家族性)或混合型血脂异常	欧盟(2020年)
Oxlumo	Alnylam	原发性高草酸尿症1型	欧盟(2020年)
Viltepso	日本新药株式会社(Nippon Shinyaku)子公司NS Pharma	DMD基因发生53外显子跳跃基因突变的杜氏肌营养不良症	美国(2020年)
奕凯达	复星凯特	复发或难治性大B细胞淋巴瘤成人患者	中国(2021年)
Skysona	Bluebird bio	早期脑肾上腺脑白质营养不良	欧盟(2021年)
Breyanzi	BMS	复发或难治性大B细胞淋巴瘤	美国(2021年)
Abecma	BMS/Bluebird	复发或难治性多发性骨髓瘤	美国(2021年)
倍诺达	药明巨诺	经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大B细胞淋巴瘤	中国(2021年)
Delytact	第一三共株式会社	恶性胶质瘤	日本(2021年)
Carvykti	传奇生物	复发或难治性多发性骨髓瘤	美国(2022年)

注: 数据来源于NMPA、FDA、EMA官网等, 截至2022年5月。

过近 30 年的发展,特别是在近年来以上海为代表的细胞基因治疗产业快速发展的背景下,我国对于基因治疗的监管逐步走上了规范化道路(表 3)。2017 年,《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》发布,明确了细胞疗法的技术要求,迈出了规范化监管的第一步。2019 年以来,国家陆续颁布了一系列相关政策法规。随着我国在基因治疗领域监管体系的不断完善,基因治疗产业进入了健

康有序发展的快车道,但也暴露出一些问题,如基础研究仍待加强,应用转化和产业化存在瓶颈等。因此,未来我国仍需进一步强化政策支持与科学监管。一方面在相关基础研究、关键技术和资源平台方面需继续给予政策面大力支持。另一方面,可以借鉴美国 FDA 对于新疗法新药物采取加速审批配合上市后严格监管、小机构联合临床试验等系列监管政策,制定适宜的政策法规,推动细胞和基因治

表 2 上海张江细胞和基因产业园细胞治疗产业链布局

产业链环节	企业/机构
设备、试剂、耗材、原辅料	和元生物、赛多利斯、吉凯基因、奥浦迈、比昂生物医药、PALL、Miltenyi Biotec
技术产品研发	安集协康、君实生物、SCG、西比曼生物科技、爱萨尔、药明巨诺、恒润达生、海欣生物、吉凯基因、优卡迪、丹瑞、诺华
技术平台 (CRO/CMO/CDMO)	和元、吉凯基因、臻格生物、奥浦迈、劲威、西比曼
运输	优立腾湃、原能细胞、上海张江生物银行
检验评估	获硕贝肯医疗、芯超医学、奥然生物、立迪生物、仁东医学
临床科研	仁济医院、东方医院
医疗应用	上海市质子重离子医院、曙光医院、复旦大学附属肿瘤医院、上海国际医学中心、国家儿童医学中心、温州医科大学眼视光医院集团

表 3 我国发布的基因治疗相关政策法规或指南文件

发布部门	法规文件名称	发布时间
卫生部药政管理局	《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》	1993年
国家科学技术委员会	《基因工程安全管理办法》	1993年
国家科学技术部	《人类遗传基因资源管理暂行办法》	1998年
国家食品药品监督管理局	《新生物制品审批办法》	1999年
国家食品药品监督管理局	《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》	2003年
国家科技部和卫生部	《人胚胎干细胞研究的伦理指导原则》	2003年
国家食品药品监督管理局	《人用重组 DNA 制品质量控制技术指导原则》	2003年
国家卫生部	《涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)》	2007年
国家卫生部	《医学技术临床应用管理办法》	2009年
国家食品药品监督管理局	《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》	2017年
国家卫健委	《生物医学新技术临床应用管理条例(征求意见稿)》	2019年
国家药典委	《人用基因治疗制品总论(草案)》	2019年
国家药品监督管理局	《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿)》	2020年
国家药品监督管理局	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(征求意见稿)》	2021年
国家药品监督管理局	《嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)产品上市临床风险管理计划技术指导原则(征求意见稿)》	2021年
国家药品监督管理局	《基因治疗产品非临床研究及评价技术指导原则(试行)》	2021年
国家药品监督管理局	《基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则(试行)》	2021年
国家药品监督管理局	《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)》	2021年
国家药品监督管理局	《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录(征求意见稿)》	2022年
国家药品监督管理局	《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》	2022年
国家药品监督管理局	《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》	2022年
国家药品监督管理局	《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则(试行)》	2022年

疗产品的上市以及上市后再评价,既能尽早进入临床以解决患者需求,又能最大限度保障治疗手段的有效性和安全性。

4 未来展望

4.1 完善政府引导的基因治疗创新服务体系

“十三五”以来,基因治疗就一直是国家和上海在医药领域重点支持的方向。从地方政府和科研机构共同合作成立的昆山小核酸产业基地,到2019年上海张江细胞产业园的成立,再到2021年9月京津冀特色细胞谷试验区的正式挂牌,都体现出国家地方政策层面对基因治疗的大力支持。随着各地政府不断布局基因治疗产业,并在相应环节进行产业平台建设,基因治疗领域创新服务体系与产业生态正在逐步形成,我国基因治疗产业必将步入良性发展的快车道。

4.2 继续规范监管体系

与传统药物相比,基因治疗属新兴治疗技术,技术更迭速度快,涉及伦理法律等问题多,尤其存在安全风险,因此,监管难度较大,基因治疗产业的发展仍需继续完善监管体系。尤其在质量控制等方面,应加快建立成熟的第三方检测机构,并且要加强药企与药品监管机构的沟通。针对基因治疗产品存在的安全风险,国家药品监督管理局于2021年6月起连续发布了多项法规,包括《嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)产品上市临床风险管理计划技术指导原则(征求意见稿)》、《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)》、《药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录(征求意见稿)》,及《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》等,旨在进一步规范行业发展、促进企业及早发现产品风险、确保上市后安全风险可控。

4.3 提高基因治疗药品可及性

基因治疗药品多用于治疗罕见病、肿瘤等疾病,价格昂贵。比如在国内率先上市的复星凯特的阿基仑赛注射液和药明巨诺的瑞基奥仑赛这两款CAR-T细胞治疗产品,为复发难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤肿瘤患者带来希望的同时,也因其高昂的定价使部分患者望而却步。虽然美国、英国等多个国家已将CAR-T治疗产品纳入医保,但由于缺乏III期临床试验数据,其长期的安全性和长期疗效尚未得到证实。实际上,我国在基因治疗药物进入医保做了大量工作,并卓有成效。2021年12月,用于治疗脊髓型肌萎缩症(SMA)的靶向基因治疗

药物——诺西那生钠进入医保,并且价格由2019年进入中国市场时的70万元降至3.3万元,为SMA患儿带来生的希望。2022年5月,国内上市的两款CAR-T治疗药物也被纳入“沪惠保”。相信随着长期疗效和安全性得到进一步证实,以及通用CAR-T等药物的研发上市,未来将会有更多的基因治疗药物进入医保,惠及患者。

【参考文献】

- [1] BLAESE RM, ANDERSON WF. The ADA human gene therapy clinical protocol[J]. *Hum Gene Ther*, 1990, 1(3): 327-362.
- [2] LU D R, ZHOU J M, ZHENG B, et al. Stage I clinical trial of gene therapy for hemophilia B[J]. *Sci China B*, 1993, 36(11): 1342-1351.
- [3] 关大刚, 郑旭. 重组人p53腺病毒注射液(今又生)临床研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(12): 2560-2563.
- [4] CYRANOSKI D. CRISPR gene-editing tested in a person for the first time[J]. *Nature*, 2016, 539(7630): 479.
- [5] 张岩松, 陈丽娇, 张婷, 等. 基因治疗的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(10): 1858-1869.
- [6] WANG D W, WANG K, CAI Y J. An overview of development in gene therapeutics in China[J]. *Gene Ther*, 2020, 27(7-8): 338-348.
- [7] DUNBAR C E, HIGH K A, JOUNG J K, et al. Gene therapy comes of age[J]. *Science*, 2018, 359(6372): eaan4672.
- [8] STEFFIN D H M, HSIEH E M, ROUCE R H. Gene therapy: current applications and future possibilities[J]. *Adv Pediatr*, 2019, 66: 37-54.
- [9] NATHWANI A C, DAVIDOFF A M, TUDDENHAM E G D. Gene therapy for hemophilia[J]. *Hematol Clin N Am*, 2017, 31(5): 853-868.
- [10] ROSSIDIS A C, STRATIGIS J D, CHADWICK A C, et al. *In utero* CRISPR-mediated therapeutic editing of metabolic genes[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1513-1518.
- [11] ANZALONE A V, RANDOLPH P B, DAVIS J R, et al. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA[J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 149-157.
- [12] RYU S M, KOO T, KIM K, et al. Adenine base editing in mouse embryos and an adult mouse model of Duchenne muscular dystrophy[J]. *Nat Biotechnol*, 2018, 36(6): 536-539.
- [13] RAN F A, CONG L, YAN W X, et al. In vivo genome editing using *Staphylococcus aureus* Cas9[J]. *Nature*, 2015, 520(7546): 186-191.
- [14] GAO X, TAO Y, LAMAS V, et al. Treatment of autosomal dominant hearing loss by *in vivo* delivery of genome editing agents[J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 217-221.
- [15] FOLDVARI M, CHEN D W, NAFISSI N, et al. Non-viral gene therapy: gains and challenges of non-invasive administration methods[J]. *J Control Release*, 2016, 240: 165-190.

(下转第313页)