

«Это голосование за надежду»: близится одобрение первой генной терапии мышечной дистрофии, но будет ли она работать?

Решение FDA, ожидаемое в этом месяце, последует за несколькими неудачами и задержками и поставит семьи детей с мышечной дистрофией Дюшенна перед трудным выбором.

Путь к генной терапии генетических нарушений был долгим и дорогим, но вскоре в этой области могут появиться хорошие новости: 22 июня Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарств США (FDA) может принять решение о предоставлении ускоренного одобрения первой генной терапии мышечной дистрофии Дюшенна (МДД), генетического заболевания, которым страдает примерно 1 из 3500 мальчиков. Дети с МДД не могут вырабатывать белок дистрофин, что приводит к прогрессирующей мышечной дегенерации и смерти в возрасте двадцати с небольшим лет из-за сердечной или дыхательной недостаточности.

Терапия, известная как SRP-9001, производится компанией Sarepta Therapeutics, базирующейся в Кембридже, штат Массачусетс. Это будет 13-я генная терапия, одобренная FDA с 2017 года, и первая, нацеленная на МДД. Ускоренное одобрение позволит лекарству выйти на рынок до того, как будут завершены масштабные клинические испытания, оно будет выдано на основании доказательств того, что терапия позволяет мальчикам производить генно-инженерную форму дистрофина.

Дата принятия решения была отложена в конце мая после того, как сотрудники и советники FDA выразили обеспокоенность по поводу убедительности данных Sarepta; SRP-9001, по-видимому, оказывает лишь небольшое влияние на мышечную функцию и только у некоторых пациентов. В пресс-релизе компании говорится, что агентство, скорее всего, одобрит его только для мальчиков в возрасте четырех и пяти лет, но может расширить этот диапазон, если текущие клинические испытания покажут, что эффективность препарата стоит связанных с ним рисков. Аналитики прогнозируют, что лечение, заключающееся в приеме одной дозы препарата, будет стоить 2 миллиона долларов США. Представитель Sarepta Therapeutics отказался назвать цену до тех пор, пока препарат не будет одобрен, но сказал, что цена на него будет «ниже той пользы, которую он принесет пациентам».

Тем не менее, некоторые ученые надеются, что одобрение проложит путь к большему количеству генных терапий. «Такой большой успех будет способствовать подтверждению значимости этой технологии», — говорит Джеффри Чемберлен, невролог из Вашингтонского университета в Сиэтле, который разработал некоторые из технологий, используемых Sarepta. «Это способ «войти в дверь сейчас» и помочь детям».

Почему МДД так сложно лечить?

МДД кажется естественной мишенью для генной терапии. Болезнь поражает почти исключительно мальчиков, так как у них есть только одна копия X-хромосомы, где расположен ген дистрофина; у девочек с вариантом гена, способным вызывать болезнь, есть резервная (здоровая) копия гена. Замена даже некоторого количества рабочего белка в мышечных клетках должна обратить болезнь вспять или, по крайней мере, остановить ее прогрессирование.

Но разработать эту замену оказалось непросто. Дистрофин является самым длинным геном в геноме человека, и он слишком велик, чтобы поместиться в вектор аденоассоциированного вируса (AAV), обычно используемого для доставки генной терапии. Sarepta и несколько других компаний обошли эту проблему, разработав ген, который кодирует только самые важные части белка (см. «Большие гены в маленьких

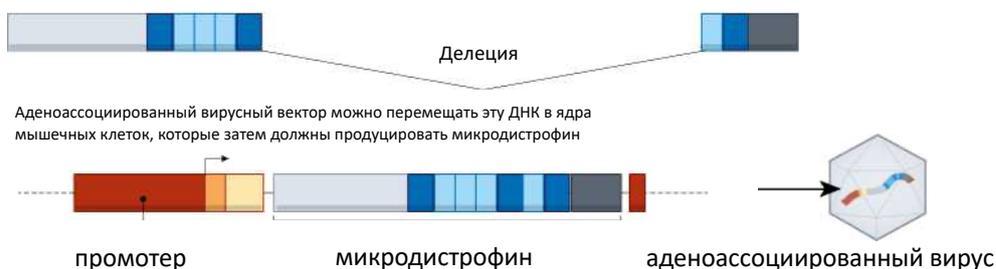
упаковках»). Полученный таким образом «микродистрофин» лишь частично эффективен.

БОЛЬШИЕ ГЕНЫ В МАЛЕНЬКИХ УПАКОВКАХ

Дистрофин, белок, который не функционирует при мышечной дистрофии Дюшенна, кодируется примерно 14 000 основаниями ДНК, последовательность, которая слишком велика, чтобы ее можно было упаковать в вирусы, обычно используемые для генной терапии. Поэтому ученые создали ДНК, кодирующую «микроверсию» белка, которая сохраняет важные элементы и должна защищать мышечные клетки, которые его производят. Типичный дистрофин содержит 24 повторяющихся участка и четыре «петли».



Ученые из Сарепты используют микроверсию, в которой сохранились только три петли и четыре повтора. ДНК, которая кодирует его, имеет длину менее 4000 оснований.



Ввести ген в достаточное количество клеток для того, чтобы достичь существенных изменений также было сложной задачей. Мышцы составляют 30–40% массы тела, поэтому для лечения МДД требуются чрезвычайно высокие дозы вектора AAV. Это повышает риск побочных эффектов, включая повреждение органов. А поскольку мышечные клетки часто делятся, особенно у растущего ребенка, количество гена в организме со временем будет уменьшаться. До сих пор неясно, как долго продлится эффект терапии, хотя данные Sarepta, полученные на четырех детях, предполагают, что клинические улучшения могут сохраняться в течение четырех лет после получения препарата.

Насколько эффективно лечение?

Хотя в большинстве случаев условием получения одобрения FDA является наличие двух плацебо-контролируемых третьих фаз клинических испытаний, подтверждающих эффективность лечения, путь ускоренного одобрения, по которому идет Sarepta, позволяет компаниям полагаться на «суррогатные конечные точки», чтобы доказать эффективность препарата. Это показатели биологического эффекта — в данном случае высокого уровня микродистрофина — а не улучшения двигательных и других функций.

Первая масштабная третья фаза исследования, проводимого Sarepta, еще продолжается, и ожидается, что данные будут опубликованы в конце этого года. Вместо оценки этих данных FDA оценило несколько промежуточных испытаний с участием 52 мальчиков в возрасте от четырех до семи лет. Они показали, что мышцы мальчиков вырабатывали микродистрофин, но у детей не было статистически значимого улучшения мышечной функции через год после введения препарата.

Сообщения новостной организации STAT и других показали, что сотрудники FDA планировали отклонить заявку Sarepta. Но вмешался Питер Маркс, директор Центра оценки

и исследований биологических препаратов (CBER) FDA, назначивший на 12 мая публичную встречу с независимым научным консультативным комитетом, чтобы обсудить, следует ли препарату дать ускоренное одобрение. Этот комитет рекомендовал одобрить препарат восемью голосами против шести. Хотя FDA не обязано следовать советам комитета, обычно оно это делает.

Консультативный комитет оценил доказательства суррогатных маркеров, а также их клиническую пользу. Некоторые из тех, кто проголосовал за терапию, говорят, что, поскольку МДД прогрессирует медленно, определить эффект препарата всего через год может быть непросто. Но когда Sarepta рассмотрела результаты, полученные только у 32 мальчиков младше шести лет, получавших SRP-9001 или плацебо, выяснилось, что мышечная функция у пролеченных мальчиков оказалась значительно улучшенной.

Главный научный сотрудник Сарепты Луиза Родино-Клапак не считает, что препарат на самом деле лучше действует на младших мальчиков. Скорее, по ее словам, старшие мальчики в контрольной группе плацебо были здоровее в начале исследования, чем младшие, в результате чего эффекты препарата в этой старшей группе выглядели слабее по сравнению с младшей группой. Родино-Клапак ожидает, что продолжающееся исследование третьей фазы, в котором лучше контролируется исходное состояние каждого пациента, покажет, что препарат так же хорошо работает в мышцах мальчиков старшего возраста.

Статистически значимого улучшения у младших мальчиков было достаточно для того, чтобы убедить Дональда Кона, члена консультативного комитета FDA, который занимается исследованиями стволовых клеток в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе, проголосовать за препарат. «Со статистической точки зрения Sarepta не привела достаточно аргументов, — говорит он. Но, добавляет он, эффективность препарата у младших мальчиков свидетельствует о его реальном эффекте. «Это голосование за надежду», — говорит Кон.

Других больше беспокоит то, что выглядит как общее отсутствие эффективности. «Я понимаю лозунг, что «что-то лучше, чем ничего», но вопрос в том, какой ценой», — говорит Калев Александр, эпидемиолог из Университета Джона Хопкинса в Балтиморе, который также был членом комитета и голосовал против препарата. Мало того, что SRP-9001 может иметь значительные побочные эффекты, говорит он, но плацебо-контролируемые испытания, завершённые до сих пор, не позволяют убедительно предположить, что высокие уровни микродистрофина могут предсказывать клинический эффект. «Никакое количество ретроспективных анализов подгрупп мальчиков не изменит этого факта», — говорит он.

Члены FDA и консультативного комитета также выразили обеспокоенность по поводу того, завершит ли Sarepta клинические испытания, в которых все еще участвуют более 60 мальчиков, которые первоначально получали плацебо и теперь получают препарат. Они указали, что компания не завершила испытания трех предыдущих препаратов от МДД, одобренных FDA в ускоренном порядке. Эти препараты до сих пор присутствуют на рынке. Представитель Sarepta говорит, что в эти испытания уже включено достаточное количество пациентов, и сейчас они продолжаются.

«Это действительно сложное решение. Я не завидую FDA», — говорит Шарон Хестерли, главный научный сотрудник Ассоциации мышечной дистрофии в Чикаго, штат Иллинойс. Хотя она согласна с тем, что эффект терапии может быть скромным и сопряжен со значительными рисками, однако «риск бездействия на 100% смертелен».

Каковы риски генной терапии МДД?

Наряду с рисками, связанными с большими количествами AAV, необходимыми для введения гена микродистрофина в мышцы, сам ген, по-видимому, вызывает серьезные побочные эффекты у некоторых детей. FDA приостановило несколько испытаний генной терапии МДД из-за опасений заражения и из-за серьезного заболевания пациентов. А в 2021 году после смерти пациента агентство временно приостановило исследование компании Pfizer, базирующейся в Нью-Йорке, которая тестирует собственную версию микродистрофина.

Чтобы исследовать проблему, компании Pfizer, Sarepta и Solid Biosciences, базирующаяся в Чарлстауне, штат Массачусетс, решили объединить свои данные о микродистрофинах. Их исследование, которое скоро будет опубликовано в Медицинском журнале Новой Англии, показало, что определенные мутации в гене дистрофина заставляют иммунную систему распознавать микродистрофин как чужеродного захватчика и атаковать его, вызывая опасное воспаление в мышцах и сердце. Компании начали генетический скрининг участников клинических испытаний и исключали тех, у кого были соответствующие мутации — менее 5% в случае Sarepta, — что на данный момент устраняет проблему. Но Карстен Беннеманн, невролог из Национального института неврологических расстройств и инсульта в Бетесде, штат Мэриленд, один из руководителей исследования, говорит, что генная терапия в конечном итоге должна быть адаптирована для помощи этим пациентам.

Тем не менее, Хестерли отмечает, что даже те, кому подходит недавно утвержденная терапия Сарепты, стоят перед трудным выбором. Генную терапию AAV можно применять только один раз в жизни: как только иммунная система столкнулась с вирусом-переносчиком, она, вероятно, будет атаковать его в будущем. И поскольку AAV является предпочтительным вектором для большинства генных терапий, родителям ребенка с МДД, возможно, придется выбирать, лечить ли своего ребенка сейчас единственной одобренной терапией или ждать, в надежде, что Sarepta или другая компания выпустит что-то лучшее в будущем. Это означает, что болезнь будет прогрессировать и, возможно, стабилизируется (при использовании генной терапии) только после того, как мальчики еще больше потеряют мышечную функцию. «Несколько месяцев могут оказаться слишком долгим сроком для семьи», — говорит Хестерли.

Какие еще генные терапии МДД есть на горизонте?

Pfizer проводит исследование третьей фазы своей версии микродистрофина в аналогичном векторе AAV с участием 99 мальчиков и рассчитывает опубликовать свои первые результаты в следующем году. Несколько других компаний разрабатывают свои собственные микродистрофины, в том числе Regenxbio в Роквилле, штат Мэриленд, которая начала небольшое испытание в начале этого года.

Другие ищут способы улучшить вирусный вектор, несущий ген. В 2022 году Solid Biosciences приостановила вторую фазу испытаний собственного варианта микродистрофина, чтобы перейти на другой вектор, который специально нацелен на мышечные клетки и, вероятно, может вводиться в более низких дозах. Компания планирует начать вводить дозы пациентам в конце этого года. А на ежегодном собрании Американского общества генной и клеточной терапии в Лос-Анджелесе в мае Чемберлен представил новую систему, включающую несколько векторов AAV, каждый из которых несет часть гена дистрофина. Затем продукты гена могут соединяться вместе, чтобы создать версию дистрофина, которая намного больше той, которую может нести один вектор. Далее на горизонте находятся подходы, которые предполагают вводить пациентам гены, кодирующие систему редактирования генома CRISPR-Cas9, с целью постоянного изменения самого гена дистрофина в мышечных клетках.

А другие исследователи изучают альтернативные векторы, включая липидные капсулы, наночастицы, антитела, которые переносят гены дистрофина в мышечные клетки, и вирусы, которые интегрируются в геном пациента. Эти методы лечения, по крайней мере теоретически, могут быть назначены людям, которые уже прошли генную терапию AAV.

Но теперь, когда одобренная терапия доступна, компаниям, пытающимся протестировать свои собственные методы лечения, может быть сложнее набирать участников испытаний, которые могут не захотеть рисковать, получая плацебо. Кроме того, исследователь медицинских услуг Решма Рамачандран из Йельского университета в Нью-Хейвене, штат Коннектикут, опасается, что, если компании узнают, что они могут получить одобрение терапии микродистрофином, они с большей вероятностью создадут свои собственные слегка измененные его версии вместо того, чтобы тратить больше времени на разработку собственных новаторских подходов.

Как это одобрение повлияет на другие методы генной терапии?

Разработка генной терапии всегда была рискованным и дорогостоящим делом, а недавний экономический спад привел к закрытию многих биотехнологических компаний. При этом количество одобрений FDA, выданных на лечение с использованием генной терапии, растет с каждым годом с момента одобрения первого препарата — Kymriah для лечения лейкоза — в 2017 году.

Тем не менее, одобрение генной терапии МДД все же будет важной вехой. До сих пор большинство одобренных методов генной терапии применялись для лечения рака, чрезвычайно редких заболеваний и состояний, таких как заболевания сетчатки, на которые легко воздействовать вирусом. МДД отличается, говорит Чемберлен, как количеством технических проблем, с которыми пришлось столкнуться исследователям, так и большим количеством пациентов, которым терапия может помочь. Агентство готово рассмотреть более дюжины генных и клеточных методов лечения в этом году, в том числе два для лечения серповидно-клеточной анемии — генетического заболевания, гораздо более распространенного, чем МДД.

Похоже, что FDA отдает приоритет этим подходам. В недавних выступлениях директор CBER Маркс сказал, что агентство планирует более активно использовать ускоренный вариант одобрения генной терапии, включая более широкое использование суррогатных конечных точек. «Мы не можем быть настолько осторожны с нашими одобрениями в рамках процедуры ускоренного одобрения, чтобы наша осторожность препятствовала своевременному выходу на рынок потенциально спасительных методов лечения», — сказал он в январе на ежегодном собрании Ассоциации мышечной дистрофии.

Это беспокоит некоторых ученых, которые опасаются, что пациенты в конечном итоге будут платить высокие цены за неэффективные лекарства. «Я действительно думаю, что понятие гибкости регулирования может деформироваться», — говорит Александер. Рамачандран указывает на ускоренное одобрение FDA в 2021 году лекарства от болезни Альцгеймера, адуканумаба, которое успешно устраняло амилоидные бляшки в мозгу пациентов, но не улучшало их здоровье. Впоследствии FDA одобрило другое похожее лекарство, которое показало лишь незначительную клиническую пользу. «Пациенты с миодистрофией Дюшенна заслуживают не просто больше возможностей, им нужны лучшие возможности», — говорит Рамачандран.

Но Чемберлен утверждает, что даже небольшой успех поможет всей области. «Есть огромные возможности для улучшения», — говорит он. «Я думаю, что это даст нам время, чтобы осуществить эти улучшения».