

基因治疗血友病临床试验设计

技术指导原则

2023 年 4 月

目录

一、概述.....	1
二、试验设计.....	2
（一）基本考虑	2
（二）受试者的选择.....	3
（三）剂量选择	4
（四）有效性终点	4
（五）对受试者的监测.....	5
1. 有效性相关的监测	5
2. 安全性相关的监测	5
三、确证性临床试验关键考虑要点.....	6
四、参考文献.....	8

基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则

一、概述

血友病是一种X染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病，由凝血因子基因突变引起。根据凝血因子缺乏的种类，主要为血友病A(凝血因子VIII[Factor VIII, FVIII]缺乏)和血友病B(凝血因子IX[Factor IX, FIX]缺乏)。目前，替代疗法是血友病的主要治疗手段。血友病A的替代疗法首选重组FVIII制剂或血源性FVIII制剂，血友病B首选重组FIX制剂或血源性FIX制剂、凝血酶原复合物。均需要频繁、终生进行输注，以控制和预防出血。

基因治疗可针对遗传病基因缺陷的病因进行治疗，常用方法为携带凝血因子基因(或片段)，在患者体内进行表达，从而提升患者凝血因子水平到合适的范围。基因治疗为血友病患者提供了新的治疗选择，以期通过单次治疗即实现长期、稳定的凝血因子水平，从而减少甚至停止凝血因子替代治疗、减少患者的出血和预防关节畸形和/或残疾。

为指导基因治疗血友病临床试验设计和开展，本指导原则从临床试验设计、受试者选择、有效性终点、安全性监测等方面，概述了基因治疗血友病临床试验设计的考虑要点。

基因治疗血友病临床试验设计还应参考ICH相关指导原则、以及我国药品监管机构发布的有关技术指导原则。随着

技术的发展、医疗实践的变化和相关研究数据的积累，本指导原则也将适时进行更新。

二、试验设计

（一）基本考虑

我国目前已有多款血源和重组FVIII、FIX制剂、凝血酶原复合物制剂以及非因子类产品用于治疗 and 预防相应血友病患者出血。但是受限于其半衰期等因素，目前我国血友病患者需要终身不定期或者定期接受这类药物替代治疗。

考虑受试者体内可能预先存在针对基因治疗所使用载体的中和抗体，可能给接受该基因治疗的受试者带来安全性风险和有效性减弱的影响，建议在我国血友病人群中，对基因治疗所使用病毒载体的感染情况，如抗体阳性率、抗体水平进行调查研究，以了解该产品在我国患者人群中的适用性。

确证性临床试验以年化出血率（**Annualized Bleeding Rates, ABR**）作为主要疗效终点。可使用拟接受基因治疗的受试者入组前接受替代治疗的基线数据（至少6个月），作为基因治疗疗效的对照。具体收集数据参考主要疗效终点和次要疗效终点。

在基因治疗药物输注后，到受试者体内表达出足够且稳定的凝血因子产物前，若受试者发生出血，可使用现有凝血因子产品进行替代治疗。但需注意替代治疗对基因治疗疗效评价的影响。在疗效评价所需的凝血因子水平检测前，应设

置替代治疗的洗脱期。

基于现阶段以腺相关病毒 (adeno-associated virus, AAV) 为载体的基因治疗血友病的临床试验结果, 肝毒性值得关注。已有文献报道在接受基因治疗前预防性使用皮质类固醇, 或出现了肝毒性后短期使用皮质类固醇等措施, 可以降低或预防肝毒性。临床试验过程中应做好对肝毒性的风险控制, 如制定皮质类固醇和/或其它免疫抑制剂的用法用量, 并关注对凝血因子活性的影响。

如基因治疗产品携带的凝血因子基因与野生型不同, 在受试者体内表达出的凝血因子分子结构不同, 对于凝血因子水平的检测, 采用不同检测方法可能对外源性凝血因子水平的检测结果有一定的影响, 应关注检测方法的适用性和合理性。基于探索性目的, 可用多种方法进行检测和比较。

(二) 受试者的选择

首先应选择确诊为血友病的患者进入临床试验。根据血友病患者凝血因子活性水平可将血友病分为轻型 ($> 5-40$ IU/dl)、中间型 ($1\sim 5$ IU/dl) 和重型 (< 1 IU/dl)。基因治疗血友病临床试验的受试者优先选择出血频率较高的血友病患者 ($FVIII < 1$ IU/dl, $FIX \leq 2$ IU/dl)。

为最大限度排除患者基因突变本身导致FVIII/FIX抑制物的可能性, 建议关键临床试验入组血友病A患者需要至少150个暴露日, 血友病B患者需要至少100个暴露日。

由于受试者体内预先存在的针对基因治疗所使用载体的中和抗体可能给接受该基因治疗的受试者带来安全性风险以及削弱潜在的疗效，因此在筛选受试者时，应检测其针对基因治疗载体的中和抗体和凝血因子抑制物，并设置合理的阈值。

一般先开展成人的临床试验，对于未成年人的研究应遵守ICH E11（用于儿科人群的医学产品的临床研究），并在成人中获得有效性和安全性数据后，考虑未成年人的获益-风险比，包括并不限于基因表达产物持续时间、随肝脏的生长外源导入基因的稀释情况、以及潜在的插入突变风险等，与药审中心沟通同意后再探索在未成年人的临床试验。

（三）剂量选择

起始剂量的选择可参考非临床研究、同类产品临床试验、相同适应症人群临床试验等。为获得适宜的使用剂量，有必要进行剂量递增研究，但应尽量减少无效剂量下受试者的暴露以及减少不必要的高风险剂量的暴露。

（四）有效性终点

目前阶段基因治疗载体携带的凝血因子基因与野生型凝血因子基因不完全一致，如删除B domain的凝血因子VIII，表达的凝血因子结构和功能可能存在区别，基因治疗载体携带基因表达的凝血因子可能会比野生型凝血因子活性更高，如凝血因子IX突变体Padua。因此，对于基因治疗，以年化出

血率为主的临床指标可能仍是目前比较合适的主要疗效指标。其他疗效指标可选择替代治疗情况（替代治疗次数、使用凝血因子总量等）、靶关节数、凝血因子水平等。可探索基因治疗后凝血因子活性水平与出血结局之间的相关性，鼓励与监管机构进行沟通。

（五）对受试者的监测

1. 有效性相关的监测

为证实基因治疗的获益，应对主要疗效终点ABR进行评估。为明确转导基因表达凝血因子的情况，获得凝血因子表达的持续时间和稳定性数据，在受试者接受基因治疗产品治疗后，应结合非临床试验结果，设置合理的凝血因子活性和水平的监测计划。在推测凝血因子水平达到稳定前，可设置较为密集的检测频率，如每周一次或两次；凝血因子水平达到稳定后，可设置适当的检测频率，如每月一次；在治疗后长期随访中，如治疗后2年后，可每半年检测一次，持续5年。

在治疗后随访过程中，还应对血友病性关节炎病的情况进行评估，如对关节功能和结构进行临床和影像学评估。

2. 安全性相关的监测

现阶段在以AAV为载体的基因治疗血友病临床试验中发现的最主要的不良事件是肝酶升高。临床试验中应定期检测肝功能，以及时发现和处理肝功能异常。检测频率可参考上文凝血因子水平检测的频率。应根据载体的特征以及非临

床研究结果，确定可能存在毒性的靶器官，并加以监测和关注。基因治疗产品的表达产物尤其是凝血因子IX高活性突变体，表达过高可能存在血栓的风险。在长期随访过程中，应根据载体特征做好相关检测，如插入突变情况等。还应重点检测肝功能、监测恶性肿瘤的发生以及与基因治疗的相关性。

目前的基因治疗临床试验中，大多在入组标准中对受试者先前治疗的暴露日有一定要求，虽相关临床试验结果表明凝血因子抑制物的发生低于预期，针对具体研发产品，仍应做好入组人群治疗后以及长期随访过程中的抑制物检测。如果使用病毒载体用于携带治疗基因，应定期检测针对病毒载体产生的抗体，以及干扰素分泌水平。还应评估病毒的脱落情况。

三、确证性临床试验关键考虑要点

血友病已被国家卫健委等多部委联合发布的第一批罕见病目录收录，我国血友病临床指南推荐的治疗药物包括凝血因子替代治疗以及非因子治疗产品等。在现有的治疗方法之外，基因治疗可能为血友病患者提供更方便有效的治疗选择，从而提高患者生活质量。

基因治疗血友病确证性临床试验设计应在前期探索性临床试验的疗效和安全性数据的基础上，结合我国血友病患者的治疗现状包括有效治疗药物的可及性等方面科学地设计。一般而言，确证性临床试验主要有效性评估终点应为临

床有效性，预设的主要疗效不能差于现有最佳治疗手段。此外，为确保能提供充分数据，以便能进行安全性和有效性评估及评价抑制物产生的情况，确证性临床试验样本量应综合考虑主要终点指标、安全性、抑制物等方面进行设定。

四、参考文献

[1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组、中国血友病协作组.血友病治疗中国指南（2020年版）.中华血液学杂志,2020,4(4):265-271.

[2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组、中国血友病协作组.血友病诊断与治疗中国专家共识（2017年版）.中华血液学杂志,2016,37(5):364-370.

[3] ICH. E11(R1): 用于儿科人群的医学产品的药物临床研究.2017.

[4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临床研究技术指导原则.2021.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物临床研究统计学指导原则（试行）.2022.

[6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品附条件批准上市技术指导原则（试行）.2020.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）.2020.

[8] 国家药品监督管理局. 重组人凝血因子VIII临床试验技术指导原则和重组人凝血因子IX临床试验技术指导原则.2019.

[9] 国家卫生健康委员会. 关于公布第一批罕见病目录的通知.2018.

[10] FDA. Human Gene Therapy for Hemophilia Guidance for Industry.2020.

[11] 代新岳, 张磊. 血友病基因治疗研究进展[J].中华血液学杂志,2018,39(4):350-352.

[12] 严红, 任兆瑞, 曾溢滔. 血友病B基因治疗研究进展[J]. 中国医药生物技术. 2017,12(4):330-336.

[13] 刘嘉榆, 郑梦琪, 陈菡等. 血友病基因治疗的研究进展[J]. 健康研究. 2020,40(4):421-425.

[14] Peyvandi F, Garagiola I. Clinical advances in gene therapy updates on clinical trials of gene therapy in haemophilia[J]. Haemophilia. 2019, 5(5):738-746.

[15] Tsukasa Ohmori. Advances in gene therapy for hemophilia: basis, current status, and future perspectives[J]. Int J Hematol, 2020, 111(1):31–41.

[16] George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia B gene therapy with a high - specific - activity factor IX variant[J]. N Engl J Med.2017;377:2215-2227.

[17] Chowdary P, Shapiro S, Davidoff AM, et al. Single Intravenous Infusion of FLT180a results in Factor IX activity levels of more than 40% and has the potential to provide a functional cure for patients with haemophilia B[J]. Blood.2018;132(Suppl. 1):631.

[18] Feng Xue, Huiyuan Li, Xia Wu, et al. Safety and activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered with prophylactic glucocorticoids in patients with haemophilia B: a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial[J]. *Lancet Haematol.* 2022; 9(7):504-513.

[19] Chowdary P, Shapiro S, Makris M, et al. Phase 1–2 trial of AAVS3 gene therapy in patients with hemophilia B. *N Engl J Med* 2022; 387:237-47.