

基因治疗血友病临床试验设计
技术指导原则
（征求意见稿）

2022 年 09 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.....	6
三、统计学考虑.....	6
四、参考文献.....	8

1 基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则

2 (征求意见稿)

3 一、概述

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

11 基因治疗可针对遗传病基因缺陷的病因进行治疗，通常
12 携带凝血因子基因(或片段)，在患者体内进行表达，从而提
13 升患者凝血因子水平到合适的范围。这种基因治疗为血友病
14 患者提供了新的治疗选择，可能通过单次给药即实现长期、
15 稳定的提升凝血因子水平，从而减少甚至停止凝血因子替代
16 治疗、减少患者的出血和关节畸形。

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

20 基因治疗血友病临床试验设计还应参考ICH相关指导原

21 则、以及我国药品监管机构发布的有关技术指导原则。随着
22 技术的发展、医疗实践的变化和相关研究数据的积累，本指
23 导原则也将适时进行更新。

24 二、试验设计

25 (一) 基本考虑

26 我国目前已有多款血源和重组FVIII、FIX制剂、凝血酶原
27 复合物制剂以及非因子类产品用以治疗和预防相应血友病
28 患者出血。但是受限于其半衰期，及治疗现状，目前我国血
29 友病患者以终身不定期或者定期接受这类药物替代治疗为
30 主。

31 考虑针对基因治疗载体的预存抗体可能给接受该基因
32 治疗的受试者带来的安全性风险和有效性减弱的影响，建议
33 在我国人群中，对病毒载体的感染情况、抗体阳性率、抗体
34 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
35 性。

36 确证性临床试验应设置对照组，以ABR作为主要疗效终
37 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
38 基线数据（至少6个月），如年化出血率、靶关节数目、替代
39 治疗使用情况（替代治疗注射次数、因子总量）、凝血因子水
40 平等，作为基因治疗后疗效的对照。

41 在基因治疗后表达出到足够且稳定的凝血因子产物前，

42 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。
43 在检测凝血因子水平前，应设置替代治疗的洗脱期。预先规
44 定疗效评价的起始时间，应在因子活性达到稳定表达和外源
45 其他因子替代治疗影响基本消除后（如5~7个半衰期）。

46 基于现阶段以腺相关病毒（adeno-associated virus, AAV）
47 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。
48 已报道文献中在接受基因治疗前预防性使用皮质类固醇，或
49 出现了肝毒性后短期使用皮质类固醇等措施。临床试验过程
50 中应做好对肝毒性的风险控制，如制定皮质类固醇的用法用
51 量，并关注对凝血因子活性的影响。

52 如基因治疗产品携带的凝血因子基因与野生型不同，在
53 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
54 水平的检测，不同检测方法可能对检测结果有一定的影响，
55 应关注检测方法适用性、合理性。在探索性临床试验中，可
56 用多种方法进行检测和比较。

57 （二）受试者的选择

58 首先应选择确诊为血友病的患者进入临床试验。根据血
59 友病患者凝血因子活性水平可将血友病分为轻型（ $> 5-40$
60 IU/dl）、中间型（ $1\sim 5$ IU/dl）和重型（ < 1 IU/dl）。基因治疗
61 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
62 患者（FVIII < 1 IU/dl，FIX < 2 IU/dl）。

63 为最大限度排除患者基因突变本身导致抗FVIII/FIX中
64 和抗体的可能性。建议入组血友病A患者暴露天数大于150日，
65 血友病B患者暴露天数大于100日。

66 由于针对基因治疗载体的预存抗体可能给接受该基因
67 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
68 筛选受试者时，应检测其针对基因治疗载体的预存抗体，并
69 设置合理的阈值。

70 一般先开展成人的临床试验，对于未成年人的研究应遵
71 守ICHE11（用于儿科人群的医学产品的临床研究），并在成
72 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
73 比，包括并不限于基因表达持续时间、随肝脏的生长游离基
74 因的稀释情况、以及潜在的插入突变风险等，再开展未成年
75 人的临床试验。

76 （三）剂量选择

77 起始剂量的选择可参考非临床研究、同类产品临床试验、
78 相同适应症人群临床试验经验等。为获得适宜的使用剂量，
79 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
80 的暴露。

81 （四）有效性终点

82 评价凝血因子有效性的指标主要有直观评价受试药物

83 预防出血和止血效果的临床疗效指标，如年化出血率
84 （Annualized Bleeding Rates, ABR）、出血症状和体征改善评
85 分、靶关节（Target Joints）数等。基因治疗载体携带的凝血
86 因子基因与野生型凝血因子基因可能不完全一致，如删除B
87 domain的凝血因子VIII，表达的凝血因子结构和功能可能存在
88 区别，转基因的凝血因子可能会比野生型凝血因子活性更高，
89 如凝血因子IX突变体Padua。对于单次的基因治疗来说，以年
90 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
91 效指标。其他疗效指标可选择出血次数、替代治疗情况、靶
92 关节数等。可探索凝血因子活性水平与出血结局之间的相关
93 性，鼓励与监管机构进行沟通。

94 （五）对受试者的监测

95 1. 有效性相关的监测

96 为证实基因治疗的获益，应对主要疗效终点ABR进行评
97 估。为明确转导基因表达凝血因子的情况，获得凝血因子表
98 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
99 疗后，应结合非临床试验结果，设置合理的凝血因子活性和
100 水平的监测计划。在推测凝血因子水平达到稳定前，可设置
101 较为密集的检测频率，如每周一次或两次；凝血因子水平达
102 到稳定后，可设置适当的检测频率，如每月一次；在治疗后
103 长期随访中，如治疗后2年后，可每半年检测一次，持续5年。

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

106 2.安全性相关的监测

107 现阶段在以AAV为载体的基因治疗血友病临床试验中
108 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
109 测肝功能，以及时发现和处理肝功能异常。检测频率可参考
110 上文凝血因子。应根据载体的特征以及非临床研究结果，确
111 定可能存在毒性的器官，并加以监测和关注。基因治疗产品
112 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
113 存在血栓的风险。在长期随访过程中，应根据载体特征做好
114 相关检测，如插入突变情况等。还应着重检测肝功能、监测
115 肝癌等恶性肿瘤的发生以及与基因治疗的相关性。

116 目前的基因治疗临床试验中，大多在入组标准中对受试
117 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
118 凝血因子抑制物的发生低于预期，针对具体研发产品，仍应
119 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
120 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
121 体产生的中和抗体，以及干扰素分泌水平。还应评估病毒的
122 脱落情况。

123 三、统计学考虑

124 通常情况下，随机对照试验通过随机分组最大限度地减

125 少影响估计药物疗效的因素，因此研究结论的可靠性高，是
126 评价药物疗效和安全性最有效、最准确的“金标准”。血友病
127 已被卫健委等多部委联合发布的第一批罕见病名录收录，但
128 并非没有有效治疗手段，现有凝血因子替代治疗以及艾美赛
129 珠单抗等均是血友病临床指南推荐的治疗药物。基因治疗血
130 友病确证性临床试验应设置对照组，可使用相同受试者入组
131 前接受替代治疗的数据为对照，以ABR作为主要疗效终点。
132 血友病A成人患者至少纳入50例，血友病B成人患者至少40例。
133 如上市前临床试验中未纳入预防治疗的受试者，则应在上市
134 后收集预防治疗患者接受基因治疗的疗效和安全性。具体可
135 参照《药物临床试验非劣效设计指导原则》、《罕见疾病药物
136 临床研究统计学指导原则（试行）》。

137 **四、参考文献**

138 [1] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组、中国血友
139 病协作组.血友病治疗中国指南（2020年版）. 中华血液学杂
140 志,2020,4(4):265-271.

141 [2] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组、中国血友
142 病协作组.血友病诊断与治疗中国专家共识（2017年版）. 中
143 华血液学杂志,2016,37(5):364-370.

144 [3] ICH. E11(R1): 用于儿科人群的医学产品的药物临床
145 研究.2017.

146 [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物
147 临床研究技术指导原则.2021.

148 [5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 罕见疾病药物
149 临床研究统计学指导原则（试行）.2022.

150 [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药品附条件批
151 准上市技术指导原则（试行）.2020.

152 [7] 国家药品监督管理局. 重组人凝血因子VIII临床试验
153 技术指导原则和重组人凝血因子IX临床试验技术指导原
154 则.2019.

155 [8] 国家卫生健康委员会. 关于公布第一批罕见病目录
156 的通知.2018.

157 [9] FDA. Human Gene Therapy for Hemophilia Guidance

158 for Industry.2020.

159 [9] 代新岳, 张磊. 血友病基因治疗研究进展[J].中华血
160 液学杂志,2018,39(4):350-352.

161 [11] 严红, 任兆瑞, 曾溢滔. 血友病B基因治疗研究进展
162 [J]. 中国医药生物技术. 2017,12(4):330-336.

163 [12] 刘嘉榆, 郑梦琪, 陈菡等. 血友病基因治疗的研究
164 进展[J]. 健康研究. 2020,40(4):421-425.

165 [13] Peyvandi F, Garagiola I. Clinical advances in gene
166 therapy updates on clinical trials of gene therapy in
167 haemophilia[J]. Haemophilia. 2019, 5(5):738-746.

168 [14] Tsukasa Ohmori. Advances in gene therapy for
169 hemophilia: basis, current status, and future perspectives[J]. Int J
170 Hematol, 2020, 111(1):31-41.

171 [15] George LA, Sullivan SK, Giermasz A, et al. Hemophilia
172 B gene therapy with a high - specific - activity factor IX
173 variant[J]. N Engl J Med.2017;377:2215-2227.

174 [16] Chowdary P, Shapiro S, Davidoff AM, et al. Single
175 Intravenous Infusion of FLT180a results in Factor IX activity
176 levels of more than 40% and has the potential to provide a
177 functional cure for patients with haemophilia B[J].
178 Blood.2018;132(Suppl. 1):631.

179 [17] Feng Xue, Huiyuan Li, Xia Wu, et al. Safety and
180 activity of an engineered, liver-tropic adeno-associated virus
181 vector expressing a hyperactive Padua factor IX administered
182 with prophylactic glucocorticoids in patients with haemophilia B:
183 a single-centre, single-arm, phase 1, pilot trial[J]. Lancet
184 Haematol. 2022; 9(7):504-513.