·综 述·

A 型血友病替代治疗药物凝血因子Ⅷ的临床研究进展

兰志龙[1]，陈春宇[2]，赵丹丹[2]，张 梦[2]，王俊龙[1]*，倪 娜[1]*
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 上海益临思医药开发有限公司，上海 200437）

摘要：A 型血友病（hemophilia A，HA）是一种罕见的 X 染色体连锁隐性遗传性出血性疾病，因血液中凝血因子Ⅷ（factor Ⅷ，F Ⅷ）缺乏或者功能障碍所致。其发病率低，治疗费用高，且目前暂无有效的根治方法，按需替代治疗仍然是我国治疗 HA 最有效的方式。但目前 HA 患者需要终身用药，现有的药物半衰期短、注射频次高，易产生 F Ⅷ抑制物，且患者的生存质量差。针对这种未被满足的临床需求，该文主要综述血源性人 F Ⅷ、重组人 F Ⅷ及长效重组人 F Ⅷ -Fc 融合蛋白 3 种替代治疗药物的临床研究进展，为后期药物研发及临床治疗提供新的思路和依据。

关键词：A 型血友病；替代治疗；血源性人凝血因子Ⅷ；重组人凝血因子Ⅷ；长效重组人凝血因子Ⅷ -Fc 融合蛋白
中图分类号：R979.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2024）04-0368-04
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.004

Advances of clinical research on alternative therapy for hemophilia A, coagulation factor Ⅷ

LAN Zhilong[1], CHEN Chunyu[2], ZHAO Dandan[2], ZHANG Meng[2], WANG Junlong[1]*, NI Na[1]*
（*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
2. Shanghai InnoClinic Pharmaceutical Developmeng Co., Ltd., Shanghai 200437, China）

Abstract: Hemophilia A（HA）is a rare X-chromosome linked recessive hemorrhagic disorder caused by the deficiency or dysfunction of coagulation factor Ⅷ（FⅧ）in the blood. The incidence of HA is low, the cost of treatment is high, and there is no effective radical treatment at present. On-demand alternative treatment is still the most effective way to treat HA in our country. However, HA patients need lifelong medication, the existing drugs have short half-life, high injection frequency, easy to produce coagulation FⅧ inhibitors, and poor quality of life of patients. In view of such unmet clinical needs, this paper mainly reviewed the clinical research progress of three alternative therapeutic drugs: plasma-derived human coagulation FⅧ, recombinant human coagulation FⅧ and long-acting recombinant human coagulation FⅧ Fc fusion protein, to provide new ideas and basis for later drug development and clinical treatment.

Key words: hemophilia A; replacement therapy; plasma-derived human coagulation factor Ⅷ ; recombinant human coagulation factor Ⅷ ; reombint human coagulation factor Ⅷ-Fc fusion protein

A 型血友病（hemophilia A，HA）是一种 X 染色体连锁隐性先天性隐性遗传性出血性疾病，主要是因 *F8* 基因突变所引起的凝血因子Ⅷ（factor Ⅷ，F Ⅷ）缺乏或功能异常导致患者凝血功能障碍。HA 占血友病的 80% ～ 85%[1]，多发于男性，其发病率为 1/5 000[2]，而女性患者极为罕见。HA 患者临床表现为关节腔内、深部组织及内脏等自发性出血或者受外部损伤出血，出血量大且不易凝固，若反复出血会导致关节畸形，严重者可致残[3]。

HA 目前尚无有效的根治方法，现有治疗局限

收稿日期：2024-01-09
作者简介：兰志龙，硕士研究生，研究方向：临床药学及临床研究。
通信作者：倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

于替代治疗（按需治疗、预防治疗）及基因治疗。按需治疗是指明显出血时输注外源性 F Ⅷ进行及时止血，但易对关节、肌肉等部位产生损害，严重时会危及生命。预防治疗指仅对重症 HA 患者定期预防性输注外源性 F Ⅷ，使体内凝血因子水平长期维持在 1% 以上，以防止并减少出血的发生 [4]。虽在减少出血及保护关节方面优于按需治疗，但也存在一定不足及风险。延长药物半衰期能提升给药便利性，延长药物作用时间，进而减轻患者治疗、照护负担，通过预防治疗维持较高 F Ⅷ水平 [5]，故成为目前 HA 治疗领域的主要研发方向。近年来，基因治疗的研究热度也逐渐升高，其主要通过修饰或操纵基因表达，从而实现持续的内源性凝血因子表达，且不干扰这些组织中细胞功能的完整性。但目前基因治疗仍有较多问题待解决，包括患者选择标准、转基因表达的持久性、可变性以及长期安全性 [6]。F Ⅷ是我国目前 HA 替代治疗的首选药物，有 3 种类型，具体为第 1 代经病毒灭活的血源性（plasma-derived，Pd）F Ⅷ、第 2 代重组（recombinant，r）F Ⅷ及第 3 代长效 rF Ⅷ -Fc 融合蛋白（rF Ⅷ -Fc），随着技术的进步，更长半衰期的 F Ⅷ将不断被研发。本文主要针对目前研发的 3 种替代治疗 F Ⅷ药物的临床研究进展及成果作综述，以期为后期药物研发及临床治疗提供新思路。

1 PdF Ⅷ

PdF Ⅷ是以健康人血浆为原料，采用离心、层析及超滤等工艺技术分离提纯，并经 S/D 法、干热法两步不同机制的病毒灭活工艺处理，冻干制成的高纯度Ⅷ因子制剂，也是目前我国 HA 主要治疗药物。较早之前，HA 唯一的治疗方法是输注全血或新鲜血浆，但因 F Ⅷ蛋白含量过少无法达到凝血作用，大多数重症 HA 患者得不到有效治疗就死于疾病早期 [7]。随着分离、纯化及病毒灭活技术不断升级、迭代，纯度更高、更安全的冻干血浆凝血因子浓缩物问世，HA 患者出血事件得到更有效的控制。PdF Ⅷ的出现极大满足了 HA 患者的临床治疗需求。目前美国 FDA 批准的 PdF Ⅷ药物有 3 种。我国目前多数 HA 患者还是依赖 PdF Ⅷ治疗，国内获批上市的 PdF Ⅷ产品已超过 10 个，相关企业有成都蓉生药业、广东双林生物、四川远大蜀阳、华兰生物、上海莱士血液制品、华润博雅生物制药、邦泰生物、卫光生物及南岳生物等十几家。

PdF Ⅷ的临床疗效及安全性已获证实。一项前瞻性、多中心、开放、单臂设计开展Ⅲ临床试验评估 PdF Ⅷ治疗 HA 的有效性及安全性 [8]。该研究纳入国内 11 家临床研究中心，共 65 例 HA 患者，根据出血严重程度确定 PdF Ⅷ给药方案，主要观察指标为出血症状、体征改善评分及 F Ⅷ活性水平。结果显示，首次给药后，患者 F Ⅷ活性水平显著提高，疼痛症状迅速缓解，出血症状明显改善；研究期间，有 1 例患者被检测出 F Ⅷ抑制物（≥ 0.6 BU/ml），且证实与 PdF Ⅷ治疗有关，但很快获得缓解。该研究结果提示，PdF Ⅷ能有效改善 HA 患者临床症状，且总体安全性良好。

PdF Ⅷ治疗 HA 虽具有良好的有效性及安全性，但也面临一些风险。第 1，我国对血浆站的审批日趋严格，血浆供应不足一直是限制市场供应的主要因素，故目前无法满足 HA 患者的预防及治疗需求 [9]。第 2，PdF Ⅷ属于血液制品，来源于血浆，患者输注存在一定的病毒感染风险，且一旦发生感染，治疗费用及负担会远超 HA 患者的常规治疗 [10]。第 3，因 F Ⅷ在体内的半衰期仅为 8 ～ 12 小时，止血效果虽显著但不持久，需频繁给药，患者依存性差且生存质量不高 [11]。第 4，随着凝血因子的持续使用，暴露时间逐渐增加，会增加 F Ⅷ抑制物的产生风险，并增加不良反应发生风险及死亡率，影响治疗效果 [11]。

2 rF Ⅷ

随着 DNA 技术的不断进步，利用基因工程技术生产 rF Ⅷ，是通过将 F Ⅷ DNA 质粒异源转染到非人类哺乳动物细胞系中获的一种新结构、稳定性好、半衰期长的品种 [12]，相比第 1 代能避免病毒感染风险，延长药物半衰期，临床供应更有保障。

目前全球已有十余种 rF Ⅷ产品上市，我国已批

准5款进口rF Ⅷ药品上市，分别为拜耳公司的科跃奇、百特公司的百因止、辉瑞公司的任捷、诺和诺德公司的诺易及武田的Obizur，第2代rF Ⅷ市场份额逐步提高。2021年前，我国rF Ⅷ全部依赖进口，价格昂贵。2021年7月，首款国产rF Ⅷ神州细胞的安佳因获批上市，2023年正大天晴及成都蓉生药业的rF Ⅷ相继获批，有效增加市场供应，打破rF Ⅷ的进口垄断。

国内首款rF Ⅷ的上市以2项Ⅲ期临床试验结果为依据，这2项研究分别评估rF Ⅷ按需治疗及预防治疗的有效性。其中评估rF Ⅷ按需治疗有效性的研究共纳入60例既往接受过F Ⅷ治疗的青少年及成年患者，主要观察指标为F Ⅷ输注效率，次要观察指标为止血效果、止血注射次数及剂量[13]。结果显示，首次注射后15分钟F Ⅷ输注效率为(93.70±39.78)%，首次出血首次注射止血成功率为87.9%；研究期间共发生1 079例次出血事件。944次出血事件访视（1次出血事件访视可能记录多条出血事件）中，92.0%出血事件访视的注射次数≤2次，每次出血事件访视中的首次注射后的止血成功率为89.4%。此外，研究期间未有患者检测出F Ⅷ抑制物。另一项多中心、开放、单臂研究旨在评估rF Ⅷ预防治疗的有效性[13]。该研究共纳入73例既往接受过F Ⅷ治疗的重型HA患者（≥12岁），主要观察指标为年化出血率（annualized bleeding rate，ABR），次要观察指标为年化关节出血率（annualized joint bleeding rate，AJBR）、止血疗效、止血注射次数及剂量等。结果显示，预防治疗的单次注射剂量为（34.82±5.311）IU/kg；预防疗效方面，总ABR平均值为2.82[95%置信区间（confidence interval，CI）：2.01～3.96]，总AJBR平均值为2.07(95%CI：1.40～3.06)；此外，其他血友病评分可见部分指标好转。研究期间无患者检测出F Ⅷ抑制物。

上述2项研究结果均表明国产rF Ⅷ用于HA患者出血治疗的成功率高于85%，能有效预防出血事件的发生，并能避免PdF Ⅷ的病毒感染风险，具有较好的安全性。虽然药物的半衰期有所延长，但患者仍需每周多次用药[14]。

3 长效rF Ⅷ-Fc

即使已有PdF Ⅷ、rF Ⅷ的供应，但目前HA患者的临床需求仍未被完全满足[15]。随着基因技术不断更新，研发具有更长半衰期、更安全的产品成为业界热点。长效rF Ⅷ-Fc由B结构域缺失的单链F Ⅷ与人免疫球蛋白G1的Fc结构域共价连接[16]，Fc与新生Fc受体结合，避免免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig)G1在细胞内降解，并使IgG1重新进入血液循环，从而延长长效rF Ⅷ-Fc的半衰期[17—18]。2014年6月百健公司的依洛尤单抗（eloctate）获美国FDA批准用于治疗HA，其是全球首个长效rF Ⅷ-Fc产品[19]，截至2023年底美国FDA已批准6款长效rF Ⅷ-Fc上市[20]。国内长效rF Ⅷ-Fc研发尚处起步阶段，目前赛诺菲的长效rF Ⅷ-Fc在中国已被国家药品监督管理局药品审评中心纳入突破性疗法，正在开展Ⅲ期临床试验。国产长效rF Ⅷ-Fc仅有晟斯生物，现也已获得国家药品监督管理局药品审评中心的上市申请受理，有望在2024年上半年获批上市，以实现一周1次的预防治疗给药方案。

根据国际血栓与止血学会年会上所公开的晟斯生物长效rF Ⅷ-Fc Ⅰ期临床试验数据显示，不同剂量（25及50 IU/kg）的两组受试者体内维持八因子活性1%以上的时间及半衰期均较已上市的rF Ⅷ产品显著延长[21]。安全性方面，研究期间，所有入组患者均未检测到F Ⅷ抑制物。该药在2023年下半年启动用于12岁以下HA患儿的Ⅲ期临床试验，有望在2024年底提交上市许可申请。

国外一项Ⅲ期临床试验则对长效rF Ⅷ-Fc治疗重症HA的有效性及安全性作评估[22]。该研究纳入165例12岁以上男性HA患者，并分为3组分别接受个体化预防治疗、每周预防治疗及间歇性治疗。结果显示，长效rF Ⅷ-Fc的终末半衰期较rF Ⅷ延长1.5倍（$P<0.001$）；个体化预防治疗、每周预防治疗及间歇性治疗的中位ABR值分别为1.6、3.6和33.6，3组均未有患者F Ⅷ抑制物呈阳性。该结果提

示，长效 rF Ⅷ-Fc 耐受性好，半衰期延长，且能有效减少出血事件，或有望提高 HA 患者的生存质量。

4 结语

目前国内 HA 患者的治疗还是以 PdF Ⅷ及 rF Ⅷ替代疗法为主，其中 PdF Ⅷ使用较广泛且安全，rF Ⅷ近年也逐渐有替代 PdF Ⅷ成为主流疗法的趋势。第 1 及第 2 代 F Ⅷ各有优、缺点，但随着对长效 F Ⅷ作用机制的深入研究，发现 F Ⅷ半衰期仍有很大的提升空间。长效 rF Ⅷ-Fc 的研发能解决 F Ⅷ半衰期短的问题，也可减少患者用药量、降低给药频率，改善临床上 F Ⅷ药物紧缺的问题。长效 rF Ⅷ-Fc 的研发蕴藏着巨大的经济及社会效益。目前我国长效 rF Ⅷ-Fc 的研究尚处起步阶段，国内多家企业的多种产品处于不同临床试验阶段。随着生物技术的不断创新，F Ⅷ产品将会得到进一步完善，HA 患者的治疗效果、生活质量也会随之获得提升。

参考文献：

[1] Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, *et al*. Guidelines for the management of hemophilia[J]. Haemophilia, 2013, 19(1): e1-e47.

[2] Schmitt C, Mancuso ME, Chang T, *et al*. Emicizumab dose up-titration in case of suboptimal bleeding control in people with haemophilia A[J]. Haemophilia, 2023, 29(1): 90-99

[3] Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications[J]. Lancet, 2016, 388(10040): 187-197.

[4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 血友病A诊疗指南(2022年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2022, 20(7): 579-583.

[5] 屈泽欣, 肖剑文. 血友病A的治疗进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3973-3978.

[6] 王稳, 胡群. 血友病患者关节评估及治疗的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2021, 44(5): 456-460.

[7] Milanesio M, Tabares AH, Caeiro GA, *et al*. Acquired hemophilia[J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2022, 79(1): 57-60.

[8] 陈如意, 吴燕, 刘依润, 等. 评价人凝血因子Ⅷ治疗甲型血友病患者的有效性和安全性[J]. 中国输血杂志, 2022, 35(12): 1220-1225.

[9] Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, *et al*. Emicizumab prophylaxisin patients with haemophilia A with and without inhibitors[J]. Haemophilia, 2020, 26(1): 41-46.

[10] 杨仁池. 甲型血友病患者预防治疗的重要性[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(11): 11-13.

[11] 张建华, 董春霞, 张爱荣, 等. 血浆源性人凝血因子Ⅷ治疗血友病A有效性和安全性多中心III期临床研究[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(8): 624-627.

[12] Wynn TT, Gumuscu B. Potential role of a new PEGylated recombinant factor Ⅷ for hemophilia A[J]. J Blood Med, 2016, 7: 121-128.

[13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注射用重组人凝血因子Ⅷ(CXSS1900043)申请上市技术审评报告[EB/OL]. [2024-01-09]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=19ca9a9923f87cc8eb8fbd759529a9f4.

[14] Chhabra ES, Liu T, Kulman J, *et al*. BIVV001, a new class of factor Ⅷ replacement for hemophilia A that is independent of von willebrand factor in primates and mice[J]. Blood, 2020, 135(17): 1484-1496.

[15] 周琪. 重组人凝血因子Ⅷ预防治疗甘肃地区重型血友病A患者的有效性和安全性观察[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.

[16] Quon DV, Klamroth R, Kulkarni R, *et al*. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor Ⅷ Fc fusion protein (rFⅧFc) in the A-LONG and kids A-LONG studies[J]. Haemophilia, 2017, 23(1): e39-e42.

[17] European Medicines Agency. First gene therapy to treat severe haemophilia A. [EB/OL]. [2024-01-09]. https://www.ema.europa.eu/en/news/first-gene-therapy-treat-severe-haemophilia.

[18] Frampton JE. Efmoroctocog α: a review in haemophilia A[J]. Drugs, 2021, 81(17): 2035-2046.

[19] Peters RT, Toby G, Lu Q, *et al*. Biochemical and functional characterization of a recombinant monomeric factor Ⅷ-Fc fusion protein[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11(1): 132-141.

[20] Tiede A. Half-life extended factor Ⅷ for the treatment of hemophilia A[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(Suppl 1): S176-S179.

[21] Xue F, Chen Y, Sun J, *et al*. A phase 1 study to evaluate the pharmacokinetics and safety of a PEGylated-recombinant human coagulation factor Ⅷ-Fc fusion protein in patients with severe hemophilia A[EB/OL]. [2024-01-09]. https://isth2023.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1257997&mode=presInfo.

[22] Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, *et al*. Phase 3 study of recombinant factor Ⅷ Fc fusion protein in severe hemophilia A[J]. Blood, 2014, 123(3): 317-325.

(编辑：王 佳)