

用于血友病治疗的双特异性抗体与基因治疗产品的 临床研发现状

Review of the clinical trials for bispecific antibody and gene therapy treatments for hemophilia that have approved

陈子乔¹, 陈霞²

(1. 中国药科大学 基础医学与临床药学院, 江苏 南京 211198; 2. 杭州泰格医药科技股份有限公司, 浙江 杭州 310051)

CHEN Zi-qiao¹, CHEN Xia²

(1. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China; 2. Hangzhou Tigermed Consulting Co., Ltd, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China)

作者简介: 陈子乔(2000-), 女, 硕士研究生, 主要从事药物临床试验方向的相关研究

通信作者: 陈霞, 教授, 首席医学官

MP: 13810506332

E-mail: connie.chen@tigermedgrp.com

摘要: 血友病是一种罕见的单基因遗传性凝血因子缺乏性疾病, 患者自幼儿期发病, 重症患者常有自发性出血或关节肌肉出血史, 需要长期频繁接受因子输注治疗。本文回顾了双特异性抗体药艾美赛珠单抗与2种基因疗法 ROCTAVIAN 和 HEMGENIX 针对不同血友病亚型的临床研发过程, 以此总结罕见病药物研发的策略和基因治疗产品临床研发的关键要素, 为今后同类药物在类似适应证中的研发提供借鉴。

关键词: 双特异性抗体; 血友病; 基因治疗; 临床研发

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.028

中图分类号: R973

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0137-06

Abstract: Hemophilia is a rare monogenic inherited coagulation factor deficiency disease, which begins in early childhood, and severe patients often have a history of spontaneous bleeding or joint muscle bleeding, requiring long-term frequent transfusion of clotting factor. This article reviews the clinical development process of bispecific antibody drug EMICIZUMAB and two gene therapies ROCTAVIAN and HEMGENIX for the corresponding hemophilia subtypes, so as to summarize the strategies for rare disease drug development and the key elements of gene therapy drug development, and to provide reference for the development of similar drugs in similar indications in the future.

Key words: bispecific antibody; hemophilia; gene therapy; clinical development

血友病是一种X染色体连锁隐性遗传的出血性疾病, 根据突变的凝血因子基因不同可以分为血友病A和血友病B^[1], 它们分别是由于F8基因编码凝血因子Ⅷ(blood coagulation factor Ⅷ, FⅧ)或F9基因编码的凝血因子Ⅸ(blood coagulation factor Ⅸ, FⅨ)缺乏, 使凝血过程中的凝血因子X(blood coagulation factor X, FⅩ)激活受损, 继而造成凝血酶生成不足、出血风险增加^[2]。

根据患者体内的FⅧ或FⅨ浓度, 血友病的严重程度可分为重度($<1 \text{ U} \cdot \text{dL}^{-1}$, 即 $<1\%$ 正常值)、中度($\geq 1 \sim 5 \text{ U} \cdot \text{dL}^{-1}$, 即 $\geq 1\% \sim 5\%$ 正常值)和轻度($>5 \sim 40 \text{ U} \cdot \text{dL}^{-1}$, 即 $>5\% \sim 40\%$ 正常值)^[3]。血友病A在男性人群中的患病率约为1/5 000, 血友病B的患病率约为血友病A的六分之一, 在男性人群中患病率约为1/3 万^[2]。我国血友病

患病率(2.73~3.09)/10万^[4]。2种血友病均属于罕见病。

血友病患者的主要治疗方式为凝血因子替代治疗,包括按需和预防治疗。我国临床推荐的预防方案:血友病A患者每周使用2~3次FⅧ制剂,每次 $10\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$,血友病B患者每周使用1次FIX制剂,每次 $20\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[1]。对于因产生抑制物而对凝血因子输注反应欠佳的患者,可给予旁路制剂预防和诱导免疫耐受治疗^[5]。血友病患者大多从幼儿期就需要频繁输液,这对患者及其家庭都是极大的生活和经济负担。

1 血友病上市新药临床研发简述

血友病新药的研发和上市过程存在着诸多难点。第一,血友病本身是罕见病,因此患者很难招募。第二,血友病患者需要长期接受凝血因子输注预防或治疗出血,在这个背景下如何加入新兴治疗方式,以及如何体现新兴治疗的疗效,都成为了血友病药物研发的难点。新兴治疗可能是在凝血因子输注基础之上的辅助治疗,可能是替代凝血因子治疗的一线治疗,或者是凝血因子疗效欠佳时的二线升级治疗。第三,是剂量探索,对于辅助或替代治疗,检测凝血因子浓度可作为探索有效剂量的方法,但对于非凝血因子的旁路治疗,前述方法就不再适用了,需要找到比临床出血事件终点更敏感的指标指导剂量选择。

2014年至2024年,美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)批准的血友病治疗新药共8种,包括3种基因治疗药物、1种双特异性抗体以及4种融合蛋白类药物。其中,融合蛋白类药物的作用机制是通过将凝血因子与Fc段或白蛋白结合,延长凝血因子的半衰期,延长输注间隔;基因治疗的作用机制是导入基因片段,表达相关凝血因子,完全或部分恢复患者的凝血因子水平,替代凝血因子输注;而双抗药物艾美赛珠单抗则属于旁路及替代治疗,适用于有或没有抑制物的血友病A患者。就这些新药而言,每个药物开展的试验数介于2~9个,共涉及30项临床研究。这些药物从启动I期试验到上市批准平均耗时6.4年,其中,目前唯一上市的双抗药物艾美赛珠单抗耗时5.3年,第1个用于血友病A和血友病B的基因治疗药物分别耗时7.9年与7.7年。从研发总样本量来看,融合蛋白类药物为132~275例,双抗药物为665例,基因治疗药物为55~149例,平均每个研究纳入50例受试者。

本文将分别阐述艾美赛珠单抗、ROCTAVIAN和HEMGENIX的研发历程,并结合上文中提及的研发难点,为后续罕见病新药和基因治疗药物的临床研发提供借鉴。

2 艾美赛珠单抗(EMICIZUMAB)

艾美赛珠单抗是一种双特异性凝血因子IXa(blood coagulation factor IXa, FIXa)和FX导向抗体,其将FIXa和FX结合取代缺失的FⅧ,激活自然凝血级联,帮助血友病A患者预防出血发作或减少出血发生的频率。就作用机制而言,艾美赛珠单抗既可以用作血友病A的替代治疗,也可以作为旁路制剂使用。

2.1 艾美赛珠单抗临床研究阶段

艾美赛珠单抗共进行了1项I期研究^[6-7],1项I/II期研究^[8]和4项关键III期研究^[9-14],整个临床研究共纳入479例受试者。

在整个研究阶段,艾美赛珠单抗首先通过I期健康受试者研究探索到可有效纠正血友病A患者凝血障碍的剂量,然后在小样本I/II期试验中初步证明了艾美赛珠单抗给药方案预防血友病患者自发出血的作用。最后,通过4项III期试验验证了艾美赛珠单抗对不同血友病A患者群体(有抑制物、无抑制物、成人、青少年、儿童)的疗效,并进一步探索了时间间隔更大、对患者更便利的维持给药方案。在确证性试验中,艾美赛珠单抗的治疗获益主要体现在对凝血因子输注需求的大幅降低和年化出血率的显著减少。

2.1.1 艾美赛珠单抗I期研究

I期试验^[6-7]旨在研究艾美赛珠单抗在健康成年男性以及严重血友病A患者中的安全性和药代动力学,共分为3部分,A部分(日本)与B部分(高加索)均为随机、双盲、安慰剂对照、单次给药剂量递增研究,剂量范围分别是 $0.001\sim1.000\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $0.1\sim1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (单次皮下注射),共纳入64例健康受试者;C部分是开放标签、多次给药、剂量递增研究,共纳入18例血友病A患者,每周皮下注射1次,患者先后接受1周负荷剂量1或 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和11周维持剂量 $0.3\sim3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 共12周给药。

为评估药效,研究用离体试验,在健康受试者血浆中加入凝血因子中和抗体,获得模拟的血友病患者血浆后进行凝血功能检测,观察不同暴露水平下艾美赛珠单抗缩短活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和增加凝血酶生成峰值(thrombin generation, TG)的程度。结果发现, $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 艾美赛珠单抗可以使离体条件下模拟的血友病患者血浆恢复到与正常人血浆相似的APTT。在血友病患者中进行的C部分研究发现,当维持剂量为 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 时,血浆药物浓度在第12周达到稳定状态,且能够有效降低患者的年化出血率(annualized bleeding rate, ABR)。I期中的不良事件(adverse

event, AE) 主要为注射部位反应。上述离体模拟试验开创性地解决了血友病患者病例数少, 不易招募的问题, 实现了在健康受试者研究中探索血友病治疗新药潜在有效剂量的目标, 极大地缩短了研究周期, 也节约了研究经费。

2.1.2 艾美赛珠单抗 I/II 期研究

I/II 期试验是一项开放标签的长期扩展研究^[8], 上述 I 期 C 部分的 18 例患者有 16 例进入研究, 继续接受原剂量给药, 其中有 4 例受试者由于出血控制不佳上调了剂量。所有患者的 APTT 与 TG 均在给药后 1 周内明显改善, ABR 较基线显著降低, AE 主要为注射部位反应等。

2.1.3 艾美赛珠单抗的 III 期研究

经过 I 期和 I/II 期试验的探索, 艾美赛珠单抗确定了 III 期研究剂量(每周剂量 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 开展了 4 项关键 III 期研究, HAVEN1 和 HAVEN2 试验分别在有抑制物的 ≥ 12 岁和 < 12 岁的血友病 A 患者中进行, 后者还考察了每周 1 次(QW)、每 2 周 1 次(Q2W)、每 4 周 1 次(Q4W) 不同频率的维持给药, HAVEN3 和 HAVEN4 在没有或有抑制物的 ≥ 12 岁患者中进行, 同时考察不同频率的维持给药。

HAVEN1 为随机、开放标签、空白延迟对照研究, 评估预防用艾美赛珠单抗对存在抑制物的血友病 A 患者的疗效、安全性和药代动力学^[9]。研究主要纳入了年龄 ≥ 12 岁且存在 FVIII 抑制物的任何严重程度的血友病 A 患者, 按需使用旁路制剂(bypassing agent, BPA)的 53 例患者以 2:1 的比例随机分配至试验组(A 组, $n=35$)和空白延迟给药对照组(B 组, $n=18$); 预防使用 BPA 的 49 例患者分至 C 组, 除此之外, 还有 7 例来自一项全球非干预性研究的患者分至 D 组^[10]。所有组的给药方案均为负荷剂量 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ QW, 维持剂量 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ QW, A、C、D 组从 0 周开始给药; B 组 0~24 周不给试验药仅观察, 在 24 周后开始给药。研究结果显示, A 组患者用药后的年化出血率比 B 组低 87%。在 C 组患者用药后的年化出血率比给药前降低 79%。由于用艾美赛珠的患者在同时接受旁路制剂活化的凝血酶原复合物浓缩剂(activated prothrombin complex concentrate, APCC)时发生了 1 例血栓形成事件(thromboembolism, TE)和 2 例血栓性微血管病变(thrombotic microangiopathy, TMA), 均为严重不良事件(serious adverse event, SAE), 从 HAVEN2 起, 方案要求患者需在试验期间避免使用 APCC。

HAVEN2 是一项多中心、非随机的开放标签研究^[11], 目的是研究艾美赛珠单抗对存在抑制物的 A 型

血友病儿童的预防作用, 是该药首个以儿童为对象的研究, 招募的患者有一部分也来自一项非干预性自然史研究(noninterventional study, NIS)^[12]。研究先纳入了 68 例患者进入 A 组, 维持剂量 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ QW, 后续为了探索灵活给药的可能性, 又增加了 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Q2W (B 组) 和 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Q4W (C 组) 的维持方案, 每组各 10 例患者。3 种方案均可将药物的平均稳态谷浓度维持在有效水平($> 30 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), 有效预防出血。在参加 NIS 的 A 组患者中, 与标准预防治疗相比, 使用艾美赛珠单抗(QW)后的年化出血率显著降低, 日托/上学缺勤天数的平均比例从 0.41 降至 0.25。研究中未发生 TE、TMA 或死亡。

HAVEN3 为随机开放标签研究, 目的是评估预防与不预防使用艾美赛珠单抗对没有抑制物的血友病 A 患者的疗效、安全性和药代动力学^[13]。研究对象为 ≥ 12 岁且不存在 FVIII 抑制物的重度血友病 A 患者, 将按需使用 FVIII 的 89 例患者(包括部分 NIS 研究患者)按 2:2:1 随机分配至 A、B 和 C 组。A 组与 B 组从 0 周开始给药, 先用 4 周负荷剂量 $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ QW, 后续分别使用维持剂量 $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ QW 和 $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Q2W, C 组为延迟给药对照组, 从 24 周开始给药, 维持剂量为 $3.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ Q2W。D 组纳入 63 例规律使用 FVIII 预防的患者(部分来自 NIS), 给药方案同组 A。A 组和 B 组所有继发性出血相关事件的发生率均低于未用药的 C 组, A 组比 C 组低 96%, B 组比 C 组低 97%。D 组为 48 例参与 NIS 的患者, 用药后的年化出血事件为 1.5 个, 与 FVIII 预防期间的 4.8 个事件相比降低了 68%。试验中最常见的 AE 是注射部位反应。

HAVEN4 主要研究 Q4W 给药方案对成人和青少年血友病 A 患者(有或没有 FVIII 抑制物)的有效性、安全性^[14], 是多中心、开放标签的 III 期试验, 分为 2 个阶段。第 1 阶段(run-in)纳入 7 例患者, 观察 Q4W 给药的药代动力学, 随后扩展阶段招募了 41 例患者, 确定 Q4W 给药的疗效和安全性。Run-in 阶段观察到艾美赛珠单抗的平均血浆谷浓度在 24 周达到稳态, 维持在约 $40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在扩展阶段, 患者的平均年化(需要药物治疗的)出血事件为 2.4 个, 而在基线时, 受试者入组前 24 周的出血事件中位数为 5 个。83% 的受试者在接受艾美赛珠单抗预防治疗期间未报告自发性出血, 最常见的 AE 为注射部位反应。扩展阶段的所有患者在第 25 周时表示更喜欢艾美赛珠单抗而不是之前的静脉注射 FVIII 或旁路药物方案。

2.2 艾美赛珠单抗上市情况

基于 HAVEN1 与 HAVEN2 的结果, 艾美赛珠单

抗于2017年11月至2018年3月先后获得了FDA、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)和日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)的上市批准,并于2018年12月在我国获批上市,适应证为存在FⅧ抑制物的成人和儿童血友病A患者的常规预防,推荐给药剂量为前4周负荷剂量 $3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ QW}$,后续维持剂量 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ QW}$ 。在HAVEN3和HAVEN4研究完成后,2018年10月至2019年2月艾美赛珠单抗又先后获得FDA、PMDA和EMA批准,并于2021年5月在我国获批,第2个适应证为没有FⅧ抑制物的成人和儿童重度血友病A患者的常规预防。在上市后,艾美赛珠单抗成人、新生儿或老年人的推荐剂量均为前4周负荷剂量 $3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ QW}$,后续维持剂量可以选择 $1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ QW}$ 或 $3.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ Q2W}$ 或 $6.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\text{ Q4W}$ 。

3 ROCTAVIAN

ROCTAVIAN是首个上市的血友病A基因治疗药物,它使用腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)载体转移人FⅧ编码序列,向患者体内递送FⅧ功能基因,在患者的肝细胞中生产内源性FⅧ蛋白,在体内持续表达FⅧ^[15]。

3.1 ROCTAVIAN 临床研究阶段

ROCTAVIAN的临床研发历程主要包括早期的小样本剂量探索研究和后期的确证性试验。前者以凝血因子水平为生物标志物,在小样本重度血友病患者中探索可有效表达凝血因子的基因治疗剂量,同时探索预防/治疗免疫药物不良反应的糖皮质激素给药方案,初步确定有效剂量下ROCTAVIAN降低年化出血率的效果,进而通过长达3年的长期随访考察本品表达持久性和疗效持久性。以这些前期探索为基础,最终的确证性试验仅用较少的样本量就达到了验证目标。为了加快研究进程,试验中还纳入了一部分来自非干预自然史研究的患者。这也是罕见病药物研发中,常用的提前储备患者的加速策略。

3.1.1 ROCTAVIAN的I/II期研究

I/II期研究为开放标签、剂量递增试验,共纳入15例重度血友病A患者,目的是确定ROCTAVIAN在严重血友病A受试者中的安全性和有效性^[16]。研究分为3个剂量队列。队列1和队列2各纳入1例患者,分别静脉注射 6×10^{12} 和 $2\times 10^{13}\text{ vg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 试验药。队列3纳入了7例患者,使用最高剂量 $6\times 10^{13}\text{ vg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。方案规定患者肝酶升高时需使用糖皮质激素 $60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗,并在第1例患者肝酶升高后将后

续患者改为预防使用泼尼松龙 $40\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$,共2周。此后增加了队列4,纳入6例患者,接受 $4\times 10^{13}\text{ vg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药,此队列改回肝酶升高后再采用免疫抑制治疗。队列1、2的受试者在第16周的FⅧ活性水平未达到目标值 $5\text{ U}\cdot\text{dL}^{-1}$,而队列3患者给药后的FⅧ活性水平平均超过 $5\text{ U}\cdot\text{dL}^{-1}$ 。队列4的剂量虽然仅比队列3降低33%,其FⅧ活性水平却在给药1年后和给药2年后分别降低了67%和58%,因此III期试验选择了 $6\times 10^{13}\text{ vg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量^[17]。本研究中最常见的AE为谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)水平升高(7例)和关节痛(6例)。

3.1.2 ROCTAVIAN的III期研究

关键III期试验为单臂、开放标签设计。研究纳入132例不存在FⅧ抑制物的成年重度血友病A患者,排除预先存在抗AAV5抗体和存在人类免疫缺陷病毒感染及严重肝功能障碍者。研究中患者单次静脉输注 $6\times 10^{13}\text{ vg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ROCTAVIAN^[18],肝酶升高者接受口服泼尼松 $60\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗。主要疗效终点最初为FⅧ活性相对于基线的变化,后修改为验证给药后的出血事件年化率非劣于基线。在52周的随访期内,37.9%的患者的FⅧ活性水平达到 $\geq 40\text{ U}\cdot\text{dL}^{-1}$,50%的患者升至 $5\sim 40\text{ U}\cdot\text{dL}^{-1}$ 。来自登记研究的入组患者在ROCTAVIAN给药后需要治疗的出血事件年化率较基线降低了83.8%。在2年的随访期内,给药后需治疗的出血年化率较基线降低了84.5%($P<0.001$),给药后需要治疗的出血事件平均每年降低了4.1个,超过了3.5的非劣效界值^[19]。研究期间有3.7%的患者发生了与药物相关的SAE,最常见的AE为GPT水平升高(88.8%)。

3.2 ROCTAVIAN 上市情况

ROCTAVIAN分别于2022年8月和2023年7月获得EMA和FDA的上市批准,适应证为:治疗没有携带凝血因子Ⅷ抑制物或不存在AAV5抗体的成人重度A型血友病患者。上市后推荐剂量为 $6\times 10^{13}\text{ vg}\cdot\text{kg}^{-1}$,单次静脉输注。在给药后需要定期监测患者肝功能,当GPT水平升高至一定程度时进行治疗。

4 HEMGENIX

HEMGENIX是首个获批上市的治疗血友病B的基因治疗药物,基于AAV5载体,它通过静脉给药使FIX基因变体(FIX-Padua)在肝中表达FIX凝血因子,分泌后进入血液恢复凝血功能。

4.1 HEMGENIX 临床研究阶段

HEMGENIX的整体研发策略与ROCTAVIAN相近,其特殊点主要是研发过程中申请人开发了优化的新制

剂,新制剂直接用老制剂试验中已探索到的有效剂量进行桥接试验,进而采用新制剂继续开展Ⅲ期试验,并在Ⅱ期和Ⅲ期试验中发现有一定水平预存抗体的患者也可从基因治疗中获益,进一步扩展了本品的适应证人群。

4.1.1 HEMGENIX 的 I/II 期研究

I/II 期研究用的试验药物为 AMT-060,其以 AAV5 为载体,含有密码子优化的人 F IX (Human F IX, hF IX) 基因^[20]。该研究为开放标签、非对照、剂量递增试验,主要目的是评估 AMT-060 给药的安全性。研究共纳入 10 例成年重度血友病 B 患者(FIX ≤ 2% 正常值),排除 AAV 抗体阳性的患者。研究考察了 2 个队列,各 5 例受试者。队列 1 单次静脉输注 5×10^{12} gc · kg⁻¹ AMT-060; 队列 2 输注 2×10^{13} gc · kg⁻¹ AMT-060。经 AMT-060 治疗,队列 1 的平均年化自发性出血率比治疗前减少了 53%,队列 2 比治疗前减少了 70%。药物相关 AE 包括肝酶水平升高、发热等,肝酶水平升高的患者均接受泼尼松龙治疗,并恢复了正常。

4.1.2 HEMGENIX 的 II b 期研究

AMT-061 是 AMT-060 的后继产品,用 F IX Padua 变体,活性更高,是 II b 试验使用的试验药^[21]。II b 期是开放标签、单剂量、单臂试验,共纳入 3 例患者,给药剂量为 2×10^{13} gc · kg⁻¹,目的是确认单次该剂量下 AMT-061 在给药后 6 周能使 FIX 活性水平 ≥ 5%。研究纳入预防使用 FIX 的成年重度血友病 B 患者(FIX ≤ 2% 正常值)或按需使用 FIX 且伴有每年 ≥ 4 次出血或慢性血友病关节病的患者,排除存在 FIX 抑制物的受试者,而不排除存在 AAV5 抗体的受试者。给药后第 6 周,所有患者的 FIX 活性水平均达到正常值的 5%,且 FIX 活性水平持续增加。有 2 例患者肝酶轻度升高,但都在没有干预的情况下恢复正常。

4.1.3 HEMGENIX 的 III 期研究

最终用 AMT-061 开展关键 III 期试验^[22],是开放标签、单剂量试验,给药剂量为 2×10^{13} gc · kg⁻¹,目的是确认 AMT-061 与 FIX 预防治疗相比的非劣效性。研究共纳入 54 例成年重度血友病 B 患者(FIX ≤ 2% 正常值),患者均持续预防使用 FIX,排除存在 FIX 抑制物者。研究包含至少 6 个月的导入期,在此期间受试者接受持续的 FIX 预防治疗并获得基线年化出血率,试验假设为治疗后年化出血率非劣于导入期。治疗后 52 周内,年化出血率从导入期的 4.19 个事件降至 1.51 个,治疗后相对于导入期的年化出血率比值为 0.36,小于预定的非劣效界值 1.8,也小于 1,因此使用 AMT-061 同时达到了非劣效和优效。在治疗后 18 个月,有和没

有预存中和抗体的患者的平均 FIX 活性分别为 31.1% 和 39.9%,因此 AAV5 中和抗体对患者的治疗反应无显著影响。研究中有 20% 的患者出现 GPT 升高,但平均 FIX 活性依然在 20% 以上,可有效预防出血。

4.2 HEMGENIX 上市情况

HEMGENIX 于 2022 年 11 月和 2023 年 2 月先后在 FDA 和 EMA 获批上市,用于治疗目前使用 FIX 预防疗法(无 FIX 抑制物)、当前或既往有危及生命的出血或反复发生严重自发性出血的成年(>18 岁)血友病 B 患者,推荐剂量为 2×10^{13} gc · kg⁻¹ 静脉输注。治疗后 GPT 升高的患者需接受免疫抑制治疗,起始剂量为泼尼松口服 60 mg · d⁻¹。

5 讨论

在以上背景下,通过本文展现的 1 种创新双抗药物和 2 种基因治疗产品的研发案例可知,针对血友病这类罕见病的药物研发,存在以下几个可供参考的要点。

3 种药物均以剂量探索为 I 期研究目标,并选取可明确测量的结果作为监测对象来选择有效剂量,如凝血因子活性、凝血功能指标以及出血事件发生率等。在早期试验中,艾美赛珠单抗利用离体状态下对健康受试者血浆的预处理模拟血友病患者的血浆状态,这样通过用短期给药试验即可确定临床有效剂量。这种方法还避免了在剂量探索阶段使用罕见病患者,即节约了患者样本量,又缩短了研发时间。而基因治疗药物的早期研发,则是在中重度血友病患者中开展研究,在用药后检测患者体内的凝血因子水平变化,根据凝血因子(即基因治疗产品的表达产物)的增幅(通常 1 个月就达到给药后的稳定水平)选择基因治疗的剂量,在试验中还观测到出血事件发生率显著降低,进一步支持根据凝血因子做出的剂量选择,用于确证性试验。

在受试者招募方面,由于 3 种药物均在早期研究中呈现了突出的疗效,这使得确证性试验评估疗效所需的样本量相对较小。考虑到血友病的罕见性,以及主要终点指标年化出血率需要通过至少 1 年的观察期才能评估,艾美赛珠单抗与 ROCTAVIAN 均在 III 期试验中纳入了部分来自非干预自然史研究的患者,这样既能缩短基线治疗阶段的评估时间,又通过自然史研究的患者储备,加快了 III 期试验的入组速度。而 HEMGENIX 的研发过程中由于没有额外开展这类非干预性研究,只能通过设计为期 6 个月的导入阶段用于非劣效比较,而这样的设计相对于前 2 个药物延长了药物的基线阶段评估时间。在试验设计上,双抗药物的验证性试验采用延迟给药对照、优效设计或者单臂、自身基线对照、优效设计,而基因治疗产品的验证性

试验则均采用单臂、自身基线对照、非劣效设计。这些设计一方面解决了血友病患者人数少、难以招募的问题,另一方面也兼顾了伦理和患者参研获益的考量。

除了受试者招募和试验设计的相似考虑外,在这3种药物的研发中各自还包含了其他的考量。①双抗的临床研发探索了是否存在抑制物对疗效的影响,并考察了不同给药方案在儿童患者中的疗效和安全性,但几种基因治疗药物的研发目前均仅限于成年患者,尚未开展以儿童患者为对象的疗效与安全性研究,这可能与对基因治疗长期安全性的担忧有关;②基因治疗的临床研发中还考察了预存 AAV 抗体水平对疗效的影响,以及基因治疗引起的免疫毒性反应及其防治方案;③在 HEMGENIX 的Ⅲ期试验中同时纳入了存在或不存在 AAV 中和抗体的患者,其结果表明抗体的存在对疗效没有显著影响,进一步拓展了适应证人群。

值得注意的是,在 ROCTAVIAN 的Ⅰ/Ⅱ期研究中,请人还增加了剂量较队列3仅降低33%的队列4,但队列4的疗效降幅远大于队列3的降幅,说明基因治疗的剂量效应关系比小分子化药或大分子生物药更复杂,难以预测。同时,ROCTAVIAN 的Ⅰ/Ⅱ期研究还探索了给药后1~3年,患者的凝血因子水平随时间的变化,结果发现 FVⅢ活性水平随时间递减,说明基因治疗的长期疗效稳定性仍有待考察。HEMGENIX 的Ⅲ期试验用药相对于Ⅰ/Ⅱ期试验的药物做了较大的药学变更,为此申办方开展了Ⅱb期探索性研究,通过3例患者的研究展现了 Padua 变体的疗效,用于Ⅲ期试验。

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)[J]. 中华血液学杂志,2020,41(4):265—271.
- [2] BERTORP E, FISCHER K, HART D P, et al. Haemophilia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):45—63.
- [3] BOLTON-MAGGS P H, PASI K J. Haemophilias A and B [J]. *Lancet*, 2003, 361(9371):1801—1809.
- [4] 薛峰,戴菁,陈丽霞,等. 中国血友病诊治报告2023[J]. 诊断学理论与实践,2023,22(2):89—115.
- [5] CALLAGHAN M U, SIDONIO R, PIPE S W. Novel therapeutics for hemophilia and other bleeding disorders[J]. *Blood*, 2018, 132(1):23—30.
- [6] UCHIDA N, SAMBE T, YONEYAMA K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects[J]. *Blood*, 2016, 127(13):1633—1641.
- [7] SHIMA M, HANABUSA H, TAKI M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(21):2044—2053.
- [8] SHIMA M, HANABUSA H, TAKI M, et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(22):1891—1899.
- [9] OLDENBURG J, MAHLANGU J N, KIM B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9):809—818.
- [10] OLDENBURG J, TRAN H, PEYVANDI F, et al. Health-related quality of life and health status in adolescent and adult people with haemophilia A without factor VIII inhibitors—a non-interventional study [J]. *Haemophilia*, 2021, 27(3):398—407.
- [11] YOUNG G, LIESNER R, CHANG T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors [J]. *Blood*, 2019, 134(24):2127—2138.
- [12] OLDENBURG J, SHIMA M, KRUSE-JARRES R, et al. Outcomes in children with hemophilia A with inhibitors: Results from a noninterventional study [J/OL]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(10):e28474—e28483. 2020-08-09 [2024-07-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32776489/>.
- [13] MAHLANGU J, OLDENBURG J, PAZ-PIEL I, et al. Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(9):811—822.
- [14] PIPE S W, SHIMA M, LEHLE M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): A multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study [J/OL]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(6):e295—e305. 2019-04-16 [2024-07-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003963/>.
- [15] VALENTINO L A, KACZMAREK R, PIERCE G F, et al. Hemophilia gene therapy: First, do no harm [J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(9):2354—2361.
- [16] RANGARAJAN S, WALSH L, LESTER W, et al. AAV5-factor VIII gene transfer in severe hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2519—2530.
- [17] PASI K J, RANGARAJAN S, MITCHELL N, et al. Multiyear follow-up of AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1):29—40.
- [18] OZELO M C, MAHLANGU J, PASI K J, et al. Valoctocogene roxaparvec gene therapy for hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(11):1013—1025.
- [19] MAHLANGU J, KACZMAREK R, VON DRYGALSKI A, et al. Two-year outcomes of valoctocogene roxaparvec therapy for hemophilia A [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(8):694—705.
- [20] MIESBACH W, MEIJER K, COPPENS M, et al. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B [J]. *Blood*, 2018, 131(9):1022—1031.
- [21] VON DRYGALSKI A, GIERMASZ A, CASTAMAN G, et al. Etranacogene dezaparvec (AMT-061 phase 2b): Normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(21):3241—3247.
- [22] PIPE S W, LEEBEEK F W G, RECHT M, et al. Gene therapy with etranacogene dezaparvec for hemophilia B [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(8):706—718.

(收稿日期 2024-08-01; 本文编辑 孟海峰)