

核准日期: 2025年04月08日

波哌达可基注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 波哌达可基注射液

商品名称: 信玖凝

英文名称: Dalnacogene Ponparvovec Injection

汉语拼音: Bopaidakeji Zhusheye

【成份】

活性成份: 波哌达可基 (携带优化人凝血因子IX基因表达盒的重组腺相关病毒)。

辅料: 山梨醇、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氯化钾、氯化钠、泊洛沙姆 188、人血白蛋白和注射用水。

【性状】

本品为冻存于西林瓶中的液体, 输注前需要解冻, 融化后为无色澄明液体, 几乎澄清。

【适应症】

用于治疗中重度血友病 B (先天性凝血因子IX缺乏症) 成年患者。

【规格】

8.0×10^{12} vg (2 ml) /瓶。

【用法用量】

单次静脉输注。

1. 用药剂量

根据患者体重计算用药体积

本品的用量为 5×10^{12} vg/kg 体重。

按照以下公式计算并向上取整, 得到所需用药体积:

$$\text{用药体积 (ml)} = \text{体重} \times 1.25$$

✧ 体重: 实测体重数值, 保留 1 位小数, 单位: kg

✧ 系数 $1.25 = (5 \times 10^{12}) \text{ vg/kg} \div (4.0 \times 10^{12}) \text{ vg/ml}$, 给药剂量: 5×10^{12} vg/kg; 产品基因组滴度: 4.0×10^{12} vg/ml

按照以下公式计算并向上取整, 得到所需药品瓶数:

$$\text{瓶数 (瓶)} = \text{用药体积} \div 2$$

✧ 系数 2: 2 ml/每瓶

举例: 患者 A 体重 70.5 kg, 用药体积为 88.125 ml, 向上取整数为 89 ml (给药体积为 89 ml)。所需药品 44.5 瓶, 向上取整数为 45 瓶。

患者体重 (kg)	用药体积 (ml) (体重×1.25, 向上取整)	所需药品瓶数 (瓶) (用药体积÷2, 向上取整)
70.5	89	45

2. 使用说明

2.1 输注前准备

输注前需检测患者抗腺相关病毒 (AAV) 843 的中和抗体和结合抗体, 符合中和抗体滴度 $\leq 1:4$ 、结合抗体 $\leq 1:200$ 的患者方可输注本品。

输注前进行凝血因子 IX 抑制物检测, 如果该患者凝血因子 IX 抑制物阳性, 则该患者无法使用本品。

输注前进行肝脏健康评估, 包括: 肝功能检测[丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 γ -谷氨酰转移酶 (GGT)、碱性磷酸酶 (ALP) 和总胆红素等]、肝脏超声和甲胎蛋白 (AFP)、肝炎病毒 (例如乙肝、丙肝) 检测。在肝脏影像学异常和/或持续转氨酶升高的情况下, 建议进一步评估是否可以使用本品。例如, 由肝病/消化科专家会诊, 必要时进一步检测腹部 CT, 核磁共振成像 (MRI), 无创肝脏弹性硬度及脂肪变检测等。如果出现【禁忌】中的情况, 则不适合使用本品。

评估患者对糖皮质激素和/或其他免疫抑制治疗的接受能力, 确保患者可接受免疫抑制的相关风险。

在输注本品前, 可能需要根据伴随的免疫抑制治疗方案调整疫苗接种计划。

2.2 输注前用药

输注本品前 1 天, 建议使用 1 次外源性凝血因子 IX 产品作为止血支持。

预防性应用口服糖皮质激素 (泼尼松或者泼尼松龙)。供临床使用参考的口服糖皮质激素预防治疗方案见表 1, 临床医生可根据患者病史及检验、检查指标调整应用激素起始剂量和减量方案。

表 1 推荐的预防性激素起始剂量和减量计划

时间	泼尼松/泼尼松龙 (mg/kg/d) 体重≤80 kg 时	泼尼松/泼尼松龙 (mg /d) 体重>80 kg 时
给药前 1 天	1	80
输注后第 1 周	1	80
输注后第 2 周	1	80
输注后第 3 周	0.75	60
输注后第 4 周	0.75	60
输注后第 5 周	0.5	40
输注后第 6 周	0.4	30
输注后第 7 周	0.3	20
输注后第 8 周	0.15	10

2.3 输注时准备

2.3.1 药品融化

取出冷冻保存的药品，于室温条件下（10~30℃）静置融化，融化过程中，不可剧烈震荡或翻转，避免产生气泡。

完全融化后，检查瓶身应无破损或裂缝，瓶内药品应为无色澄明液体。

解冻后不允许再次冻存。自本品从冷冻条件取出，应在室温条件下 8 小时内使用完毕。

2.3.2 药品配制

配制前，确保药品完全融化，无可见冰晶；

本品应在配备生物安全柜的医院使用，在生物安全柜内采用无菌操作技术（即洁净、无菌）进行配制。

按照计算所得的药品瓶数，用合适大小（例如，50 ml）和数量的一次性无菌聚丙烯注射器，依次抽取完全融化后的药品，仅抽取所需注射体积的药物。

配制过程中，避免快速抽取和推出药物，不可剧烈震荡或翻转，避免产生气泡。

配制好的产品，应在恢复至室温后使用。

2.4 输注给药

输注本品前应确保有完善的急救药物和设备。

输注本品时建议全程使用心电及血压、血氧监护设备，并在医务人员的指导和监督下进行。

建立静脉通路，建议使用留置针，给药前使用适量 0.9%氯化钠溶液冲洗管路，确保静脉通路通畅。

使用注射泵给药，设置给药速度为 2.5 ml/min，注射器完成给药后及时更换，确保装有本品的注射器均完成给药。更换注射器时无需冲管。

输注后，使用适量 0.9%氯化钠溶液冲洗管路，确保残留在管路中的本品全部输注至患

者体内。

本品应单独输注，不得与其他药物混合。

自本品从冷冻条件取出，至全部给药完毕，应避免阳光直射，在 8 小时以内完成。

如有药品泄露，应使用已证实对非包膜病毒有活性的消毒剂（如次氯酸钠溶液）进行处理。

本品为重组腺相关病毒产品，请遵循医疗卫生机构医疗废物管理办法进行处理，处置可能与药品接触过的一次性材料和打开后未使用的本品，以避免潜在的传播。

2.5 用药后监测

输注后至少 3 小时内应密切监测患者生命体征，后依据下述建议进行相关指标的监测。

2.5.1 肝转氨酶监测

定期进行肝转氨酶检查，以监测可能提示免疫介导的肝毒性的肝转氨酶升高。推荐的监测频率见表 2。

在给药后，如果肝转氨酶（ALT 和/或 AST）>1.5 倍基线或 ALT 和/或 AST 高于正常值上限（ULN），应增加监测频率，并应考虑实施糖皮质激素干预。对于药物相关的肝转氨酶升高且需要糖皮质激素治疗的患者，推荐首选口服泼尼松作为治疗用药，根据肝转氨酶恢复的情况逐渐减量停药，泼尼松给药剂量可参考预防性激素使用，见表 1。如果有糖皮质激素使用禁忌、无效或有糖皮质激素的不良反应需要停药，可以考虑其他免疫抑制疗法（如他克莫司、西罗莫司等，具体使用可参考相关药物说明书，但本品临床试验中使用数据有限）。

2.5.2 凝血因子IX活性监测

定期监测凝血因子IX活性，具体监测频率可由临床医生根据患者实际情况而定。推荐的监测频率见表2。

表 2 推荐的输注后凝血因子IX活性及肝脏转氨酶监测频率

时间	监测频率
输注后第 1 周内	每周 2 次（输注后第 3 天，第 6 天）
输注后第 2 周-第 12 周	每周 1 次
输注后第 13 周-第 26 周	每 2 周 1 次
输注后第 27 周-第 52 周	每 4 周一次
输注后第 1 年-第 2 年内	每 3 个月 1 次
输注后第 2 年-第 5 年内	每 6 个月 1 次
输注后 5 年以后	每年 1 次

在没有凝血因子IX抑制物产生的证据下，当凝血因子IX活性有持续下降趋势时，应增加凝血因子IX活性监测频率，并考虑实施糖皮质激素干预。推荐口服泼尼松作为首选用药，根据凝血因子IX活性恢复的情况逐渐减量停药，泼尼松给药剂量可参考预防性激素使用，见表

1。

当凝血因子IX活性 $\geq 150\%$ 时，应增加凝血因子IX活性监测频率及增加凝血功能监测，评估可能形成血栓的风险。

在手术或侵入性操作之前，应检测凝血因子IX活性，评估出血风险。

使用不同的检测方法可能会影响凝血因子IX检测结果，因此，应尽可能使用相同的检测方法和试剂对患者进行长期监测。

在使用本品后，如使用外源性凝血因子IX产品可能会干扰内源性本品表达的凝血因子IX活性的评估。

2.5.3 凝血因子IX抑制物监测

使用本品之后，如果出血未得到控制，或血浆凝血因子IX活性水平下降，则应进行给药后凝血因子IX抑制物检测。

2.5.4 其他监测

使用本品之后，建议定期进行甲胎蛋白（AFP）水平检测和腹部超声检查（例如，每年一次）。

【不良反应】

1. 临床试验经验

I / II 期临床试验中的不良反应为天门冬氨酸氨基转移酶升高（33.3%）、丙氨酸氨基转移酶升高（16.7%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（16.7%）、发热（16.7%）、心悸（16.7%）。

III 期临床试验中的不良反应为丙氨酸氨基转移酶升高（26.9%）、血纤维蛋白原降低（11.5%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（7.7%）、淋巴细胞计数升高（7.7%）、中性粒细胞计数升高（7.7%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（3.8%）、白细胞计数升高（3.8%）、胆汁酸增多（3.8%）、尿蛋白检出（3.8%）、纤维蛋白 D-二聚体升高（3.8%）、血肌酐升高（3.8%）、血尿素升高（3.8%）、发热（3.8%）、头痛（3.8%）、视物模糊（3.8%），具体见表 3。

严重程度为 1~2 级。

表 3 按系统器官分类（SOC）和首选术语（PT）汇总的不良反应

SOC PT	I / II 期 (N=6) n (%)	III 期 (N=26) n (%)
	n (%)	n (%)
至少发生一次 TEAE 的受试者	3 (50.0)	11 (42.3)
各类检查	3 (50.0)	11 (42.3)
丙氨酸氨基转移酶升高	1 (16.7)	7 (26.9)
天门冬氨酸氨基转移酶升高	2 (33.3)	2 (7.7)
血纤维蛋白原降低	0	3 (11.5)
γ -谷氨酰转移酶升高	1 (16.7)	1 (3.8)

SOC	I / II 期 (N=6)	III期 (N=26)
PT	n (%)	n (%)
淋巴细胞计数升高	0	2 (7.7)
中性粒细胞计数升高	0	2 (7.7)
白细胞计数升高	0	1 (3.8)
胆汁酸增多	0	1 (3.8)
尿蛋白检出	0	1 (3.8)
纤维蛋白 D-二聚体升高	0	1 (3.8)
血肌酐升高	0	1 (3.8)
血尿素升高	0	1 (3.8)
全身性疾病及给药部位各种反应	1 (16.7)	1 (3.8)
发热	1 (16.7)	1 (3.8)
各类神经系统疾病	0	1 (3.8)
头痛	0	1 (3.8)
心脏器官疾病	1 (16.7)	0
心悸	1 (16.7)	0
眼器官疾病	0	1 (3.8)
视物模糊	0	1 (3.8)
严重等级根据 CTCAE5.0 标准		
MedDRA 26.1		
同一例受试者同一 SOC 或者 PT 中只计算严重程度最重的一次		
n (%) : 发生某不良事件的例数和发生率		

2. 重要的不良反应

2.1 肝脏毒性

在III期临床试验中，使用本品后，与研究药物相关的肝脏毒性事件的发生率为 26.9%，具体包括丙氨酸氨基转移酶升高（26.9%）、天门冬氨酸氨基转移酶升高（7.7%）、 γ -谷氨酰转移酶升高（3.8%）、胆汁酸增多（3.8%）。肝脏毒性事件发生的中位时间为 35 天（范围：4 至 364 天），中位持续时间为 10 天（范围：4 至 71 天）。除了 1 例受试者给药后 4 天出现 2 级丙氨酸氨基转移酶升高外，其余肝脏毒性事件均为 1 级。其中 28.6%（2/7）受试者接受了合并用药治疗（1 例受试者使用保肝药多烯磷脂酰胆碱胶囊干预，严重程度为 2 级；1 例受试者使用保肝药双环醇片干预，严重程度为 1 级），其余受试者均未采取相关干预措施。

2.2 输液相关反应

使用本品后，输液相关反应具体包括发热。

I / II 期临床试验中 1 名受试者输液过程中发生 1 例次 1 级心悸，随后进行输注全程的心电、血压、血氧监测，给药顺利完成，该不良反应在本品给药后 1 天痊愈，未导致停药，未导致输液中断。输注后 24 小时内该例患者脉搏保持在 79 至 94 次/分，血压、呼吸、体温均正常。III期临床试验中 1 名受试者在输注结束后 2 小时出现最高严重程度为 2 级的发热，间断给予退烧药复方对乙酰氨基酚片对症处理，本品给药后 4 天痊愈。

【禁忌】

1. 已知对本品活性成份或任何辅料发生超敏反应的患者禁用。
2. 活动性肝炎患者禁用。
3. 有潜在的肝脏疾病患者禁用，如以往诊断为门静脉高压、脾大、肝性脑病或肝纤维化 ≥ 3 期；或经B超发现有肝脏结节、囊肿，或实验室检查提示甲胎蛋白升高等，经医生判断这些异常情况具有临床意义。
4. 存在未清除的凝血因子IX抑制物的患者禁用。
5. 对任何凝血因子IX过敏的患者禁用。

【注意事项】

1. 输液相关反应

本品输注时可能发生输液相关反应。症状包括寒战、发热、皮疹、头晕、头痛、胸闷、腹痛、呼吸困难、喘息、晕厥、血压异常（低血压或高血压）等。

由于输注前已开始使用糖皮质激素，在整个输注期间以及输注结束后至少3小时内密切监测患者输液相关反应的体征或症状。

在本品给药过程中如发生输液相关反应时，可减缓输注，或暂停输注直至症状缓解。重新开始输注时，应以较慢的速度重新开始。可使用糖皮质激素或抗组胺药等对症处理。

2. 肝毒性

静脉注射肝靶向AAV载体可导致肝转氨酶升高，尤其是ALT升高。给药后肝转氨酶升高被认为可能是免疫介导的肝细胞损伤而导致的，并可能降低基于AAV载体基因治疗的治疗效果。

使用本品后应定期监测转氨酶水平，以降低潜在肝毒性的风险。所有出现肝转氨酶升高的患者应增加监测频率，直到肝转氨酶恢复到基线水平。

使用本品后如果肝转氨酶升高，可考虑实施糖皮质激素治疗，同时监测凝血因子IX活性。

在使用本品后建议患者限制饮酒，尤其是输注后第一年，因酒精可能会导致肝细胞损伤，并可能随着时间的推移降低凝血因子IX活性。

3. 预先存在的抗AAV843抗体

在基于AAV载体的基因治疗中，预先存在的抗AAV中和抗体和结合抗体可能会阻碍转基因表达至理想的治疗水平。在本品治疗前，需检测患者抗AAV843的中和抗体和结合抗体，符合中和抗体滴度 $\leq 1:4$ 、结合抗体 $\leq 1:200$ 的患者才可输注本品。本品临床试验中未纳入抗AAV843结合抗体和中和抗体超出范围（结合抗体 $> 1:200$ 、中和抗体 $> 1:4$ ）的受试者，在

此类患者中疗效和安全性尚不确定。

4. 血栓栓塞性事件

治疗血友病 B 的 AAV 基因治疗产品，当表达的凝血因子 IX 活性提高至 $\geq$ 正常值上限 (ULN) 时，可能存在血栓形成风险。

本品的临床试验入组的受试者中，无静脉或动脉血栓栓塞史的受试者入组，无此部分患者临床疗效及安全性的研究数据。

本品输注前后应评估患者的血栓风险，包括一般心血管危险因素。建议告知患者用药后当凝血因子 IX 活性超出正常范围时有形成血栓的风险。出现血栓事件的症状或体征时，应建议患者立即就医。

5. 致癌性风险

从理论上讲，靶向肝脏的 AAV 载体药物有 DNA 整合到肝细胞基因组中，并诱发肝细胞癌的风险。AAV 载体药物也存在整合到其他组织基因组中的可能性。

本品由非复制的重组 AAV843 载体组成，其 DNA 主要以游离形式存在。非临床研究中，对给予本品的非人灵长类动物的肝脏样本进行分析，在选定的癌症相关的 979 个基因附近均未发现本品的整合分布。临床试验中受试者给药后随访 52 周没有观察到恶性肿瘤发生。

输注本品后，一旦有恶性肿瘤发生，应及时联系上市许可持有人。

6. 对男性及女性生育的影响

因随访时间有限，临床试验期间，没有观察到本品对女性或男性生育能力影响。

在非临床研究中，并未发现本品对大鼠的生育力存在影响。

在男性精液中，完成载体脱落（定义为连续三次检测结果低于检测限）的 28 例（87.5%）受试者中，最长观察到的载体脱落时间为 113 天。尚有 4 例（12.5%）受试者在 52 周时至少 1 次载体脱落检测低于检测限，但未完成连续 3 次检测结果低于检测限，未能确定最终完成载体脱落。

男性患者在输注本品后，建议有效避孕至少 1 年，1 年后如有生育计划，建议联系上市持有人检测精液中载体脱落情况，并咨询医生是否可备孕。

7. 特殊人群

7.1 肾功能不全

本品的临床试验未纳入肌酐 $>176.8 \mu\text{mol/L}$ 的患者，本品在这些患者中的安全性和有效性尚未确定。

7.2 肝功能不全

本品的临床试验未纳入 ALT、AST、总胆红素水平高于正常上限 1.5 倍的患者；未纳入乙型肝炎表面抗原（HBsAg）或乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸（HBV-DNA）阳性、丙型肝炎病毒核糖核酸（HCV-RNA）阳性、或正在接受乙肝和丙肝抗病毒治疗的患者；未纳入有潜在的肝脏疾病，如以往诊断为门静脉高压、脾大、肝性脑病或肝纤维化 ≥ 3 期等的患者。本品在这些患者中的安全性和有效性尚未确定。

8. 其他注意事项

载体脱落的防护：静脉注射本品后，在血液、精液、尿液、粪便和唾液中可能发生载体脱落。为降低向他人传播的风险，在直接接触患者分泌物或排泄物时采取适当的防护措施，接触后注意接触部位的清洁。

抗 AAV 抗体产生：本品治疗后，会产生抗 AAV843 抗体，因可能存在交叉反应，接受本品治疗后可能无法使用其他 AAV 治疗产品。

血液及组织、器官的捐赠：不建议本品治疗的患者捐献血液、器官、组织和细胞用于移植，以尽量减少接触非目标个体的风险。

凝血因子IX抑制物产生：目前，血友病 B 患者的 AAV 基因治疗中，没有公开报道有抑制物产生的情况。本品临床研究入组的受试者中，未纳入抑制物阳性的受试者，没有此部分患者疗效及安全性的数据。入组受试者接受本品治疗后，未发生凝血因子IX抑制物阳性。患者使用本品之后，如果出血未得到有效控制，或血浆凝血因子IX活性水平下降等情况，则应进行给药后凝血因子IX抑制物检测。

围手术期管理：根据血友病管理的现行治疗指南，并根据患者当前的凝血因子IX活性水平，在手术、侵入性操作之前，应检测凝血因子IX活性，如果评估认为本品表达的凝血因子IX活性不足以充分止血时，可能需要外源性凝血因子IX产品或其他止血产品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

无孕妇及哺乳期妇女使用本品的临床研究数据。

【儿童用药】

无 18 岁以下儿童使用本品的临床研究数据。

【老年用药】

无老年患者使用本品的临床研究数据。

【药物相互作用】

无药物相互作用的数据。

在本品输注后，应监测已有的用药，并且需要根据患者的肝脏状况和风险评估已有的用

药。当开始使用新药物时，建议密切关注对肝功能和凝血因子IX活性水平的潜在影响，避免使用有明确肝毒性的药物。

输注本品之后接受免疫抑制治疗的患者不应接种活疫苗。

【药物过量】

无药物过量使用的数据。若出现药物过量，应立即停药，并密切监测患者是否出现不良反应的症状或体征，立即给予适当的对症治疗。

【临床药理】

1. 药效学

BBM001-CLN1001 临床研究（I / II / III期）共 32 名血友病 B（先天性凝血因子IX缺乏症）成年男性受试者接受了 5×10^{12} vg/kg 的本品单次静脉输注。

表 4 显示了临床研究中给药前后观察到的平均和中位凝血因子IX活性随时间的变化。在所有 32 例受试者中凝血因子IX活性使用一期法 Actin FSL 方法和一期法 SynthAsil 方法测定。32 例受试者结果显示：采用 Actin FSL 试剂的一期法，本品输注后第 3 天即可观察到 FIX Padua 水平由基线（均值[SD]）的 1.205（0.2804）IU/dL 升高至 40.385（18.2814）IU/dL，且后续保持平稳状态。输注后第 12、26、52 周 FIX Padua 水平分别为 48.526（24.9913）IU/dL、47.349（28.5361）IU/dL、44.098（32.3923）IU/dL。采用 SynthAsil 试剂的一期法，基线、输注后第 3 天、第 12 周、第 26 周、第 52 周 FIX Padua 水平均值（SD）分别为 1.275（0.3049）IU/dL、52.958（24.9894）IU/dL、65.954（35.9830）IU/dL、62.911（38.4271）IU/dL、59.364（45.0089）。

表 4 I / II / III期 FIX Padua 活性汇总

	Actin FSL 试剂的一期法 (IU/dL)	SynthAsil 试剂的一期法 (IU/dL)
基线		
例数	32	32
均数（标准差）	1.205（0.2804）	1.275（0.3049）
中位数（最小值，最大值）	1.010（1.00，1.91）	1.145（1.00，1.85）
输注后第 3 天		
例数	32	32
均数（标准差）	40.385（18.2814）	52.958（24.9894）
中位数（最小值，最大值）	37.150（5.28，82.46）	50.160（5.24，107.85）
输注后第 6 天		
例数	32	32
均数（标准差）	61.302（31.6868）	83.929（48.1267）
中位数（最小值，最大值）	59.115（3.23，138.85）	73.730（3.29，222.78）
输注后第 12 周		
例数	29	29
均数（标准差）	48.526（24.9913）	65.954（35.9830）

	Actin FSL 试剂的一期法 (IU/dL)	SynthAsil 试剂的一期法 (IU/dL)
中位数 (最小值, 最大值)	44.980 (5.77, 103.43)	61.570 (5.83, 153.20)
输注后第 26 周		
例数	32	32
均数 (标准差)	47.349 (28.5361)	62.911 (38.4271)
中位数 (最小值, 最大值)	41.570 (3.27, 126.58)	56.990 (3.73, 160.97)
输注后第 52 周		
例数	32	32
均数 (标准差)	44.098 (32.3923)	59.364 (45.0089)
中位数 (最小值, 最大值)	36.470 (2.57, 141.89)	51.450 (2.52, 220.24)

基线定义为输注前最后一次非空检查值

FIX Padua 活性水平检测值单位为 IU/dL, 1 IU/dL=1%

2. 药代动力学

在 BBM001-CLN1001 临床研究中, 以 5×10^{12} vg/kg (N=32) 的剂量输注本品后, 评估了受试者外周血单个核细胞 (PBMC)、血浆、精液、唾液和尿液中本品载体 DNA 的脱落情况。

载体脱落采用定量聚合酶链反应 (qPCR) 方法检测, 连续三次检测结果为阴性 (即低于检测限, LOD) 则确定为载体脱落完全。

接受本品输注的 32 例受试者中, 在全部受试者的血浆 (32 例[100.0%]) 和尿液 (32 例[100.0%]) 中, 在 31 例 (96.9%) 受试者的唾液中、28 例 (87.5%) 受试者的精液中、21 例 (65.6%) 受试者的 PBMC 中 AAV 载体脱落已完成。已完成 AAV 载体脱落的受试者中, AAV 载体脱落平均值 (标准差)、中位 (最小值, 最大值) 时间分别为: 血浆 125.6 (37.99)、139.5 (43, 184) 天; 尿液 10.0 (5.84)、7.0 (7, 24) 天; 唾液 79.3 (43.71)、69.0 (30, 157) 天; 精液 32.4 (25.84)、29.5 (7, 113) 天; PBMC 181.5 (43.45)、224.0 (59, 228) 天。

3. 免疫原性

在临床研究中, 所有受试者在接受本品治疗后, 均观察到对输注的 AAV843 衣壳产生持续的体液免疫反应。所有入组受试者抗 AAV843 结合抗体滴度在给药后第 4 周开始观察到高于给药前且为阳性, 并持续至给药后第 52 周。因交叉反应的存在, 输注本品可能会导致无法再使用其他 AAV 产品。

在本品临床研究中, 所有接受治疗的受试者在入组临床研究前至少满足接受任何重组和/或血浆来源的凝血因子 IX 蛋白产品治疗 ≥ 100 个暴露日。入组临床研究时, 要求采用 Nijmegen 改进的 Bethesda 方法进行的凝血因子 IX 抑制物检测结果为阴性。在本品输注后, 所有受试者均未出现凝血因子 IX 抑制物阳性的事件。

【临床试验】

本品开展了一项多中心、单臂、开放性III期试验，入组 ≥ 18 岁的男性血友病B患者，且内源性凝血因子IX活性水平 ≤ 2 IU/dL ($\leq 2\%$)，凝血因子IX蛋白产品治疗暴露天数(EDs) ≥ 100 ，衣壳中和抗体滴度 $\leq 1:4$ ，衣壳结合抗体滴度 $\leq 1:200$ 。受试者接受给药剂量 5×10^{12} vg/kg，单次静脉输注。输注本品前 1 天开始和输注后的 8 周内预防性应用口服糖皮质激素（泼尼松或者泼尼松龙）。入组本研究后共随访约 5 年，包括最长 4 周筛选期、输注后 52 周随访期及 52 周以后额外 4 年的长期随访期。主要有效性终点为本品输注后 52 周内年化出血率 ABR（包括自发性出血、创伤性出血、关节出血等）。

71 例受试者参与筛选，26 例（36.6%）受试者通过筛选并接受治疗。采用负二项回归模型对本研究主要有效性终点 ABR 进行分析，输注后 52 周内 ABR 均值及其 95%CI 为 0.60（95%CI: 0.18-1.99），ABR 均值的 95%CI 上限为 1.99 < 优效界值 5.0，95%CI 上限与优效界值差异为-3.01。5 例受试者发生 12 次出血事件，其中 1 例受试者发生创伤性出血 1 次；1 例受试者发生自发性出血 1 次；1 例受试者发生自发性出血 2 次；1 例受试者发生创伤性出血 2 次、自发性出血 3 次；1 例受试者发生创伤性出血 2 次、自发性出血 1 次。

1 例受试者在本品治疗后 4 周，FIX活性 $< 1\%$ ，不能停止常规外源性FIX产品预防治疗。

1 例受试者在输注后 FIX活性下降，于输注本品 265 天后重新开始外源性凝血因子IX蛋白产品预防性治疗。

【药理毒理】

药理作用

本品是腺相关病毒载体基因治疗产品，旨在将能编码高活性人FIX Padua 突变体（hFIX Padua）基因的功能性拷贝导入细胞，本品以 AAV843 为载体，其可转导肝细胞，而肝细胞是FIX天然合成的场所。血友病B患者单次静脉输注本品，本品可进行细胞转导并使血液循环中的FIX活性升高。

毒理研究

遗传毒性

本品未开展遗传毒性试验。对食蟹猴单次给药观察期 13 周的一般毒理学试验中的 3 例肝脏样本进行了载体基因组整合分析，载体DNA大多以未整合至宿主基因组中的游离DNA形式存在，整合频率较低，且未发现整合位点偏好性（包括癌症相关基因附近）。

生殖毒性

在一项生殖毒性试验中，雄性大鼠于交配前 9 周单次静脉输注本品 1.71×10^{13} vg/kg、 6.84×10^{13} vg/kg（约为人推荐剂量 5×10^{12} vg/kg 的 3.4 倍和 13.7 倍），与未给药雌性大鼠

进行交配，未见对雄性大鼠生育力、胚胎-胎仔发育和 F1 子代发育的影响，在亲代雄鼠精子和 F1 代仔鼠全血、肝脏、雄鼠附睾和睾丸、雌鼠子宫和卵巢中均未检测到载体 DNA。

致癌性

本品未开展致癌性试验。

【贮藏】

本品应于-80℃±10℃冷冻避光保存和运输。本品自冷冻保存条件取出后，可在室温条件下（10℃~30℃）储存不超过 8 小时，包括配制和输注时间。避免阳光直射。

【包装】

本品为注射剂，采用中硼硅玻璃管制注射剂瓶（2 ml）、注射液用覆聚四氟乙烯/六氟丙烯共聚物膜氯化丁基橡胶塞（13 mm）和抗生素瓶用铝塑组合盖（13 mm）包装。

2 ml/瓶。1 瓶/盒。

【有效期】

24 个月。

【执行标准】

YBS00162025

【批准文号】

国药准字S20250016

【上市许可持有人】

名称：上海信致医药科技有限公司

注册地址：上海市闵行区景联路 389 号 12 幢

邮政编码：201100

电话号码：400 901 1915

网址：www.beliefbiomed.com

【生产企业】

企业名称：上海勉亦生物科技有限公司

生产地址：中国（上海）自由贸易试验区临港新片区正博路 356 号 37 幢

邮政编码：201422

电话号码：400 901 1915

网址：www.beliefbiomed.com