ICS 11.020

CCS C 05

|  |
| --- |
|  |

团体标准

T/SZS XXXXX—XXXX

|  |
| --- |
|  |

基于AAV载体的内耳基因治疗技术规范

Technical specifications of inner ear gene therapy through AAV vector

|  |
| --- |
|  |
|  |

XXXX-XX-XX发布

XXXX-XX-XX实施

深圳市深圳标准促进会   发布

目 次

[目次 1](#_Toc193924143)

[前言 2](#_Toc193924144)

[基于AAV载体应用的内耳基因治疗技术规范 3](#_Toc193924145)

[1 范围 3](#_Toc193924146)

[2 规范性引用文件 3](#_Toc193924147)

[3 术语和定义 3](#_Toc193924148)

[3.1 基因治疗 3](#_Toc193924149)

[4 临床研究 3](#_Toc193924150)

[4.1 研究类型 3](#_Toc193924151)

[4.2 伦理及受试者权益 3](#_Toc193924152)

[4.3 受试者的选择 3](#_Toc193924153)

[4.4 研究干预 4](#_Toc193924154)

[4.5 研究对照 4](#_Toc193924155)

[4.6 研究数据 4](#_Toc193924156)

[4.7 风险管理 5](#_Toc193924157)

[5 临床应用 6](#_Toc193924158)

[5.1 患者诊断及鉴别诊断 6](#_Toc193924159)

[5.2 内耳给药手术规范 6](#_Toc193924160)

[5.3 术后随访 6](#_Toc193924161)

[5.4 语言康复 6](#_Toc193924162)

[5.5 遗传咨询 6](#_Toc193924163)

[5.6 患者教育 7](#_Toc193924164)

[5.7 自我管理 7](#_Toc193924165)

[5.8 注意事项 7](#_Toc193924166)

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由东南大学附属中大医院等8家单位共同提出。

本文件由深圳市深圳标准促进会归口。

本文件起草单位：东南大学附属中大医院、山东省第二人民医院（山东省耳鼻喉医院、山东省耳鼻喉研究所）、南京大学医学院附属鼓楼医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、中国人民解放军总医院、北京协和医院、苏州星奥拓维生物技术有限公司、深圳市标准技术研究院。

本文件主要起草人：柴人杰、徐磊、高下、陆玲、孙宇。

基于AAV载体应用的内耳基因治疗技术规范

1. 范围

本文件规定了内耳基因治疗策略和技术要求，包括临床研究、临床应用等。其中，临床研究部分规定了临床试验设计要点和临床试验执行要点；临床应用部分规定了基因诊断、内耳基因治疗手术规范，患者长期管理和患者教育等内容。

本文件适用于腺相关病毒（adeno-associated virus，AAV）载体介导的遗传性耳聋的基因治疗。

1. 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

1. 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 基因治疗

利用合适载体或递送方式将外源基因导入细胞，通过替代、补偿、抑制、修正特定基因以达到治疗疾病的目的。

1. 临床研究
   1. 研究类型

观察性研究（含自然病程研究）

在进行特定基因治疗之前，宜进行自然病程研究，用以指导入组患者选择标准和治疗时间窗口。研究内容包含：

a）突变类型确认，以及相应突变类型的病程进展；

b）需多指标评价内耳结构完整性，以及听力相关细胞的存活和功能情况。

干预性研究

对符合条件的受试者可选择基因治疗进行干预性研究，可依据本文件整理研究思路、完善研究方案，开展相关研究。

* 1. 伦理及受试者权益

术前提交遵循伦理审查要求的数据资料，患者和/或家属签署知情同意书，临床应用时应充分评估获益-风险关系，充分尊重患者和/或监护人的知情同意权，尽全力保护受试者的安全。

* 1. 受试者的选择
     1. 受试者入组最低标准包括：

a）综合基因检测、临床检查以及家族史，明确诊断为单基因致病的遗传性耳聋。且患者和患者直系亲属需进行基因遗传变异检测。可选择二代测序（Next generation sequencing，NGS）技术。

b）听觉功能：根据2021 WHO听力损失分级标准，优先考虑双侧重度（65 dB≤听阈<80 dB）或极重度（80 dB≤听阈<95 dB）或完全/全聋（听阈≥95 dB）听力损失的患者。

c）年龄选择：最小年龄建议12个月；也可适当放宽患者最小年龄，参照人工耳蜗植入术患者年龄标准。最大年龄需充分根据遗传耳聋基因突变类型和自然病程进行判定。

* + 1. 受试者排除标准包括但不限于以下内容：

a）内耳畸形；

b）双侧人工耳蜗植入；

c）存在持续或活动性感染；

d）既往接受过任何基因治疗；

e）在适应症人群中，体内预存针对基因治疗所用载体较高中和抗体的患者；

f）既往对基因治疗药物或其组成成分发生严重过敏反应者（NCI-CTCAE 5.0分级≥3级）；

g）伴随其他耳聋基因突变并影响目标基因治疗效果判断的疾病或异常情况；

h）存在严重智力或精神障碍，经评估无法配合治疗和随访的患者；

i）其他临床医师认定存在的手术、麻醉禁忌症或其他不适于入组的标准。

* 1. 研究干预
     1. 术前患者准备

患者在术前3天开始服用糖皮质激素，以减少药物注射后可能引起的免疫反应。

* + 1. 给药剂量

在进行剂量递增研究中，起始剂量的选择可参考非临床药效和安全性研究、同类产品临床试验。

* + 1. 给药途径

选择经圆窗膜进行内耳给药，给药过程可联合使用显微镜和耳内镜。可采用经鼓膜或乳突等入路。

* + 1. 给药次数

如果双侧均未植入人工耳蜗，可同时行双侧耳蜗给药。一般每位患者进行单次内耳给药。

* + 1. 给药周期

单次给药，通常不涉及给药周期。若行二次给药，则根据第一次内耳给药手术恢复情况、听力回复效果、以及中和抗体滴度水平评估第二次内耳给药时间和剂量。

* + 1. 术后护理

术后注意保持伤口干燥，勿沾水，按医嘱更换敷料，观察有无红肿、渗液或异常疼痛。同一般人工耳蜗植入术或中耳乳突显微手术。

* 1. 研究对照

受试者既往临床检查数据。

* 1. 研究数据
     1. 病史收集

详细收集患者听力损失和全身病史资料，包括以下内容：

a）家族听力史；

b）个人史；

c）耳科手术病史；

d）耳毒性药物暴露史；

e）噪声暴露史；

f）感染史；

g）耳鸣眩晕病史；

h）助听器佩戴史；

i）人工耳蜗植入史；

j）过敏史；

k）肿瘤病史；

l）发育相关病史；

m）神经、精神疾病史；

n）疫苗接种史等。

* + 1. 不良事件及不良反应

实时记录并呈现术前、术中以及术后的不良事件。严重不良事件和可疑且非预期严重不良反应

需要立即上报。

* + 1. 耳部检查

常规检查耳廓、外耳道、鼓膜，排除耳廓发育畸形、耳道狭窄或闭锁等先天发育异常，并排除外耳道炎、中耳炎等感染性疾病。

* + 1. 影像学检查

常规进行颞骨横/冠状断层高分辨率CT扫描或内耳磁共振成像，排除颞骨内异常结构和疾病，如颞骨骨折、中耳乳突炎、耳肿瘤等疾病。

* + 1. 中和抗体检测

常规取患者静脉血血清，进行中和抗体检测。中和抗体检查结果为阳性时，需要充分认识受试者体内预存的中和抗体对药物疗效的影响。

* + 1. 听力检查

听觉诱发电位检查包括以下内容：

1. 指标包括听性脑干反应（auditory brainstem response，ABR）、耳蜗微音电位（cochlear microphonic，CM）和多频稳态诱发电位（multiple auditory-steady state responses，ASSR）；

b）纯音测听/小儿行为测听检查根据患者配合程度选择合适的测听方法，包括行为观察、视觉强化测听和游戏测听；

c）诱发性耳声发射检查包括畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emissions，DPOAE）；声导抗；前庭功能评估。

* 1. 风险管理
     1. AAV病毒注射的风险

4.7.1.1 AAV本身引起的不良免疫反应，包括超敏反应、中和抗体滴度升高。预案应包括：

a）患者入组前中和抗体测定，询问过敏史，围手术期糖皮质激素治疗，术后监测中和抗体水平；

b）采用电脑控制的显微注射泵，控制注射速度和压力，避免AAV播散。

4.7.1.2 由于AAV可以长期在细胞中表达，在长期的病人随访中，需要持续关注听力系统和其他器官系统的变化。

* + 1. 注射手术的风险

基因治疗术式可能导致术中出血、面神经损伤、鼓膜、外耳道穿孔，术后可能发生局部感染、眩晕、耳鸣、耳积水等。预案应包括以下内容：

a）手术和注射无菌操作，术后预防性应用抗生素至术后第3天，药品无菌检验合格；

b）术中精细操作，避免损伤神经结构。

1. 临床应用
   1. 患者诊断及鉴别诊断

综合基因检测、临床检查以及家族史，与传导性聋、感染性聋、耳毒性聋、创伤性聋、特发性聋、自身免疫耳聋、其他感音神经性耳聋（例如梅尼埃病）、耳肿瘤相鉴别。患者进行全外显子测序，患者双亲进行一代测序，明确诊断为单基因致病的先天性重度或极重度耳聋（≥65 dB）。

* 1. 内耳给药手术规范
     1. 术前

明确给药方案。基因治疗药物注射方案主要包括：药物剂量、给药途径、给药次数和给药周期。

* + 1. 术中和术后

药物注射过程规范应包括充足的术前准备、手术过程准确的药物注射和完善的术后护理。

* 1. 术后随访
     1. 随访周期

按照既定随访计划复诊进行随访。建议至少术后1年内进行密切的安全性检查，在术后2、4、8、16、24、36、48 周进行听力检查评估。如条件允许，建议长期随访以评估长期疗效。

* + 1. 随访内容

定期进行药物安全性和恢复听力的有效性评估，给予合并治疗，如糖皮质激素、预防性抗生素治疗等。安全性评估常规包括不限于实验室检查（血常规、尿常规、血生化、凝血功能等），12导联心电图，生命体征，体格检查，AAV中和抗体检测，不良事件等。药物有效性评估指标见4.6.6。

* 1. 语言康复

基因治疗后的语言康复训练是一个综合性的干预方案，需要家庭充分参与、专业的语言治疗师和听觉专家的深入指导。建议包括：听觉训练、语言和沟通能力训练、认知训练以及社会适应能力训练。

* 1. 遗传咨询

基因治疗涉及遗传信息和家族史。为患者和其家人提供遗传咨询，解答相关问题，评估可能的遗传风险，提供家庭规划建议。

* 1. 患者教育
     1. 患者随访教育

向患者和家人提供详细的治疗计划说明，强调定期随访的重要性，确保患者和家人充分理解治疗的各个方面。

* + 1. 个体化教育

根据患者的需求和理解能力，提供适当的教育材料，确保教育内容符合患者的背景知识、语言能力和文化背景。

* 1. 自我管理

教育患者如何自我管理和监测治疗效果。提供指导，如何观察和记录症状、不良事件、生活方式调整等方面，及时与医生进行沟通。

* 1. 注意事项

目前暂无已上市基因治疗药物，治疗应用仍以临床研究为主，临床应用需注意合规性。