

**地中海贫血基因治疗产品临床试验技术
指导原则
(试行)**

**国家药品监督管理局药品审评中心
2025年1月**

目 录

一、概述	1
二、临床试验设计要点	2
(一) 一般考虑	2
1. 临床病史和现有最佳治疗情况	3
2. 受试者	3
3. 合并用药	4
(二) 探索性临床试验	4
1. 给药方案	5
2. 药效动力学研究	5
(三) 关键临床试验	6
1. 有效性评价	6
2. 安全性评价	7
3. 样本量	7
三、风险管理	8
参考文献	9

地中海贫血基因治疗产品临床试验技术指导原则

一、概述

地中海贫血(以下简称地贫),是由珠蛋白基因缺陷导致的遗传性溶血性贫血疾病,在我国南方高发。据报道,中国地贫基因携带者超过 3000 万人,根据临床严重程度和是否需要定期输血将地贫分为输血依赖型地贫(Transfusion-Dependent Thalassemia, TDT)和非输血依赖型地贫(Non-Transfusion-Dependent Thalassemia, NTDT)。TDT 如不进行规范、有效治疗,将严重缩短寿命。目前 TDT 标准疗法是定期输血、改善无效造血、造血干细胞移植(Hemopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)等。

目前治疗地贫的基因治疗产品临床试验主要集中在输血依赖型 β -地贫(β -TDT)适应症。现结合 β -TDT特征、基因治疗产品特点制定本指导原则,旨在为基因治疗产品治疗 β -TDT开展临床试验提供建议。其他类型地贫亦可参考本指导原则。

本指导原则旨在为按照《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》等药品管理相关法律法规开展基因治疗产品研发和注册申报的申办方,提供关于基因治疗产品治疗地贫临床试验的技术建议,内容不具有强制性。

此外,有关临床试验的共性规定与要求,申请人还应参照《药物临床试验质量管理规范》(GCP)、国际人用药品注

册技术协调会 (ICH) 等既往国内外发布的相关指导原则。对于一般药物临床试验需要遵从的原则以及与其他指导原则重复的内容在本指导原则中不再赘述。

本指导原则中的观点仅代表当前对基因治疗产品治疗地贫临床试验的一般性认识，不能涵盖在新药研发中遇到的所有情况。随着医学科学和临床试验的进展，本指导原则的相关内容将不断完善与更新。在研发过程中可按照具体问题具体分析的原则，根据非临床研究得到的数据和既往相关品种的研究结果，科学设计临床试验，及时完善试验设计和风险管理计划。开始基因治疗产品治疗地贫的临床试验之前，建议申请人与药审中心沟通临床研发计划和临床试验方案。本指导原则旨在提出基因治疗产品针对地贫治疗的临床试验中普遍适用的技术指导。对于未能覆盖的问题，鼓励申请人积极与监管机构进行沟通交流。

二、临床试验设计要点

基因治疗作为一种全新的治疗方式，在研的产品在产品设计、特点、工艺路径等方面都存在不同。目前在地贫适应症领域的基因治疗主要采用慢病毒转导或者基因编辑造血干细胞，补充缺失的珠蛋白或者表达胎儿血红蛋白 (HbF) 等方式。申办方在开展基因治疗产品用于治疗 β -TDT 的临床试验时，建议考虑以下重要因素：

(一) 一般考虑

1. 临床病史和现有最佳治疗情况

全面了解地贫的临床病史和现有最佳治疗的疗效情况是基因治疗产品临床开发计划的重要组成部分。地贫由基因遗传缺陷引起，多种治疗手段中，HSCT是目前根治TDT的唯一方法。与国外以同胞全相合移植和非血缘供者全相合移植为主不同，我国临床实践中还采用半相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)。鼓励申办方在产品研发的早期，深入评估目标受试人群的临床病史和现有最佳治疗手段的疗效、安全性和临床需求，以确定基因治疗产品的临床定位，促进产品的临床开发。

2. 受试者

从入组年龄上考虑， β -地贫作为遗传性疾病，部分患者幼年即发病，儿童和青少年患者是主要的患者人群。为保护儿童和青少年权益，首次人体试验时，建议在获得一定的成人患者安全性和有效性数据后，再纳入青少年和儿童患者。入组间隔建议在前一人群完成植入后方可入组下一年龄人群。

从既往治疗上考虑，受试者应有明确的临床诊断和详细可靠的2年以上的输血史记录，输血频率和年输血量应满足输血依赖的定义。开展药物临床试验时，应参考现有的常规治疗，目前国内诊疗指南推荐，重度 β -地贫符合相关移植条件者，应尽早进行移植。建议仅入组无全相合供者且存在半

相合移植禁忌的 β -TDT 患者。

从基因型别上考虑，不同基因型患者可能对不同作用机制的基因治疗响应有所不同，在探索性临床试验阶段可纳入较为广泛的基因型患者，待积累一定的有效性数据后再富集最适合的目标人群。

3. 合并用药

临床试验受试者可能会继续使用在研究开始前就已经在用的药物用于治疗合并疾病或者疾病本身。

HSC 动员和采集之前，先进行饱和输血和祛铁治疗，以维持高血红蛋白（Hb）状态，确保患者造血干细胞处于相对静息状态和避免铁过载对动员过程中的造血干细胞产生毒性。骨髓预处理期间需要预防性使用止吐药和抗癫痫药物。由于修饰后的干细胞回输后植入、目的基因表达均需要一定的时间，回输后仍允许输血和祛铁治疗。

临床试验方案中需要明确规定合并用药的使用时间和种类，临床试验过程中应详细记录合并用药的情况，以评估对产品的安全性和有效性可能产生的影响。

（二）探索性临床试验

目前这类产品临床试验一般分为探索性临床试验和关键性临床试验阶段。

探索性临床试验不仅评估安全性和可行性，还应探索生物活性和初步疗效，以及产品最佳的给药方案和适用人群，

为后期关键性临床试验设计提供参考。本部分内容将重点讨论给药方案和探索性研究内容。

1. 给药方案

回输前，患者一般会接受预处理化疗，申请人需关注受试者对预处理药物的耐受性，临床试验过程中应按照说明书执行，可根据受试者状况及时调整预处理药物剂量。对于儿童患者，可能需要对适合的预处理方案进行探索。

基因修饰造血干细胞给药可借鉴常规的 HSCT，为确保植入成功，这类产品需要给予较大剂量。申请人可根据基因治疗产品特点、前期研究数据并参考临床相关指南制定最小回输剂量，以保证受试者植入成功率，并评估不同受试者实际接受的移植剂量与移植成功率和安全性的相关性。

由于基因治疗有失败风险，因此建议在动员时，采集部分未经编辑的造血干细胞，采集后冻存储备用，若移植失败后可以回输给患者，重建患者原有的造血系统。

2. 药代动力学研究

基因修饰干细胞产品可能难以进行吸收、分布、代谢和排泄等传统药代动力学评估。由于检测技术的快速发展，鼓励申请人利用科学合理的评估方法，监测产品在体内的存续和表达情况，例如病毒载体拷贝数变化、骨髓或外周血预期等位基因编辑比例、特定血红蛋白的表达水平等。如果一种方法不能完全反映细胞在体内的存续特性，建议申请人采用

多种方法监测，有助于互相验证检测方法的可靠性。

(三) 关键临床试验

目前这类产品定位于无全相合供者且存在半相合移植禁忌的 β -TDT 患者，临床试验可以考虑选择单臂设计。

1. 有效性评价

根据基因修饰的造血干细胞的作用机制，这类产品为一次给药可获长期疗效。评价这类产品的疗效一方面关注定植成功率和摆脱输血依赖，另一方面关注疗效维持时间。有效性终点需要体现该类产品的疗效持续优势。

建议采用摆脱输血依赖 (Transfusion-independent, TI) 12 个月作为主要有效性评价指标，即在无红细胞输注情况下维持血红蛋白 ≥ 9 g/dL，持续时间不少于 12 个月。针对 HbF 是否与 HbA 具有同样的携氧能力尚待进一步观察。在计算有效性持续时间时，还要考虑合并治疗对该类产品造成的影响，如输血后间隔一定的时间才可开始计算 TI。对所有入组临床试验的患者，即使达到主要终点后都应进行更长时间的观察，以确定持久性。

有效性评价还包括患者输血量 and 输血频率的变化、植入时间、达到 TI 的时间、血红蛋白的浓度变化、目标等位基因的变化、患者健康状况和生活质量的影响、对患者心脏和肝脏铁负荷以及血清铁蛋白的影响等。其中，患者输血量 and 输血频率的变化，是重要的有效性评价指标，需要详细收集患

者入组前较长时间（如 2 年）的与疾病相关的输血史数据，用来作为自身对照评估输血需要的改变。

2. 安全性评价

同类临床试验观察到多种不良反应，已上市产品常见不良反应有黏膜炎和发热性中性粒细胞减少、呕吐、发热、脱发、鼻衄、腹痛、肌肉骨骼疼痛、咳嗽、头痛、腹泻、皮疹、便秘、恶心、食欲下降、色素沉着障碍和瘙痒等；常见的实验室检查异常有中性粒细胞减少症、血小板减少症、白细胞减少症、贫血和淋巴细胞减少症等；常见的严重不良反应有发热、血小板减少症、肝静脉闭塞性疾病、发热性中性粒细胞减少症、中性粒细胞减少症、口炎、肺炎、感染等。

申请人在临床试验过程中分析重要的已知风险和潜在风险信息，包括发生率、严重性和危险因素等，采取措施使风险最小化，并建议成立数据监察委员会对不良事件进行判断，以维护受试者的权益，保证试验质量。

关于产品的植入情况，如中性粒细胞的植入时间、血小板的植入时间，既是安全性评价的指标之一，也会对患者贫血状态产生影响，从而影响产品的疗效，建议申请人在临床试验过程中进一步收集植入时间与摆脱输血依赖的时间的相关性。

3. 样本量

原则上，样本量需要根据统计学相关原则，基于对主要

终点的统计假设而确定。但由于该产品目前的人体安全性数据较少，过小的样本量可能无法充分暴露产品的安全性风险，故关键性临床试验样本量应综合考虑安全性和有效性评估这两方面的因素。

三、风险管理

由于基因治疗药物技术创新性较强，开展临床试验较少，尚缺乏有关安全性数据积累，对于该类品种的风险认知有限。为充分保护受试者的权益，在临床试验过程中应根据产品设计原理、工艺特征、前期药理毒理研究数据、疾病的病理生理特点和受试者的情况，制定较完善风险管理计划。并根据临床研究进展积累的数据和同类产品的报道情况，及时更新安全性风险识别和控制措施。

风险管理计划至少从以下几个方面制定控制措施：基因修饰技术可能的脱靶效应导致的潜在致癌风险，慢病毒基因疗法存在随机插入基因组而诱发致病基因表达的风险，基因编辑疗法在非预期的靶向位点的序列上发生基因编辑，从而有致癌风险；基于研究产品特点的其它潜在风险，例如慢病毒回复突变、免疫原性、靶点的细胞特异性问题、目标蛋白不受控表达；自体造血干细胞移植过程潜在风险，包括但不限于动员药物的风险、预处理时清髓药物的风险、回输相关风险、移植失败的风险；此外还要考虑无效的风险、对生长发育、生育生殖相关的风险等。

由于临床试验的持续时间和受试者数量有限，有必要上市后通过观察性研究或重点监测等方式收集真实世界数据，进一步观察产品的长期疗效，或暴露罕见的不良反应等。

申请人应对临床试验期间接受治疗的所有受试者进行适当的长期随访，关注受试者生存、新发或继发癌症、免疫功能变化及迟发性不良反应等安全性风险，以及非临床或临床数据提示需要关注的潜在风险，并观察产品在体内的持续存在时间、转基因表达时间(如有)、是否有致瘤性、致畸性、免疫原性等。

儿童受试者可能因较为年幼而存在长期暴露，编辑后的造血干细胞治疗产品给药后的长期随访可能需要监测治疗对生长和发育的影响，因此较长时间的临床随访数据对于评估安全性和发育结局可能很关键。

参考文献

- 1.中国地中海贫血蓝皮书. 中国社会出版社, 2020 版。
- 2.中国输血依赖型 β -地中海贫血诊断与治疗指南(2022 年版)。中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组。
- 3.造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识(2018 年版)。广东省地中海贫血防治协会。
- 4.重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南(2017 年版)。中华医学会儿科学分会血液学组。

5. U.S.FDA, Guidance For Industry: Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products, 2015.
- 6.国家药品监督管理局药品审评中心, 罕见病基因治疗产品临床试验技术指导原则, 2024.
- 7.国家药品监督管理局药品审评中心, 细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则, 2023.
- 8.国家药品监督管理局药品审评中心, 罕见疾病药物临床研究统计学指导原则 (试行), 2022.
- 9.国家药品监督管理局药品审评中心, 基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则 (试行), 2021.
- 10.国家药品监督管理局药品审评中心, 基因治疗产品非临床研究评价技术指导原则 (试行), 2021.
- 11.国家药品监督管理局药品审评中心, 基因修饰细胞治疗产品非临床研究技术指导原则 (试行), 2021.