

**地中海贫血基因治疗产品临床试验技术
指导原则
(征求意见稿)**

**国家药品监督管理局药品审评中心
2024年9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	8
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

23 册技术协调会 (ICH) 等既往国内外发布的相关指导原则。对
24 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
25 重复的内容在本指导原则中不再赘述。

26 本指导原则中的观点仅代表当前对基因治疗产品治疗
27 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
28 所有情况。随着医学科学和临床试验的进展,本指导原则的
29 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
30 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
31 种的研究结果,科学设计临床试验,及时完善试验设计和风
32 险管理计划。开始基因治疗产品治疗地贫的临床试验之前,
33 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。
34 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
35 验中普遍适用的技术指导。对于未能覆盖的问题,鼓励申请
36 人积极与监管机构进行沟通交流。

37 **二、临床试验设计要点**

38 基因治疗作为一种全新的治疗方式,在研的产品在产品
39 设计、特点、工艺路径等方面都存在不同。目前在地贫适应
40 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
41 干细胞,补充缺失的珠蛋白或者表达胎儿血红蛋白等方式。
42 申办方在开展基因治疗产品用于治疗 TDT 的临床试验时,
43 建议考虑以下重要因素:

44 **(一) 一般考虑**

45 1. 临床病史和现有最佳治疗情况

46 全面了解地贫的临床病史和现有最佳治疗的疗效情况
47 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
48 遗传缺陷引起，多种治疗手段中，HSCT是目前根治 TDT 的
49 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
50 植为主不同，我国临床实践中还采用单倍体造血干细胞移植
51 (haplo-HSCT)。鼓励申办方在产品研发的早期，深入评估目
52 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
53 和临床需求，以确定基因治疗产品的临床定位，促进产品的
54 临床开发。

55 2. 受试者

56 从入组年龄上考虑， β -地贫作为遗传性疾病，部分患者
57 幼年即发病，儿童和青少年患者是主要的患者人群。为保护
58 儿童和青少年权益，仍建议在获得一定的成人患者安全性和
59 有效性数据后，再纳入青少年和儿童患者。

60 从既往治疗上考虑，受试者应有明确的临床诊断和详细
61 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
62 输血依赖的定义。开展药物临床试验时，应参考现有的常规
63 治疗，目前国内诊疗指南推荐，重度 β -地贫符合相关移植条
64 件者，应尽早进行移植。建议仅入组无有效治疗手段的 β -TDT
65 患者，例如身体状况不能耐受全相合/单倍体移植(含预处理)
66 或者没有合适供者的患者。

67 从基因型别上考虑，国外个别已上市产品临床试验显示
68 对 β^0/β^0 患者疗效不佳，提示不同基因型患者对不同作用
69 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
70 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
71 集最适合的目标人群。

72 3. 合并用药

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

75 HSC 动员和采集之前，先进行饱和输血和祛铁治疗，以
76 维持高 Hb 状态，确保患者造血干祖细胞处于相对静息状态
77 和避免铁过载对动员过程中的造血干细胞产生毒性。清髓前
78 某些祛铁剂有可能影响白消安的代谢或者有骨髓抑制的不
79 良反应，需要禁用某些祛铁剂。清髓预处理期间需要预防性
80 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、
81 目的基因表达均需要一定的时间，回输后仍有可能需要输血
82 和祛铁治疗。

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

86 (二) 探索性临床试验

87 目前这类产品临床试验一般分为探索性临床试验和关
88 键性临床试验阶段。

89 探索性临床试验不仅评估安全性和可行性，还应探索生
90 物活性和初步疗效，以及产品最佳的给药方案和适用人群，
91 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
92 论给药方案和探索性研究内容。

93 1. 给药方案

94 产品回输前患者需接受预处理化疗，申请人需关注受试
95 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
96 行，可根据受试者状况及时调整预处理药物剂量。对于儿童
97 患者，可能需要对适合的预处理方案进行探索。

98 基因修饰造血干细胞给药可借鉴常规的 HSCT，为确保
99 植入成功，这类产品需要给予较大剂量。申请人可根据基因
100 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
101 回输剂量，以保证受试者植入成功率，并评估不同受试者实
102 际接受的移植剂量与移植成功率和安全性的相关性。

103 挽救治疗是造血干细胞移植过程中的常规操作。由于移
104 植操作本身有失败风险，因此在动员时，会采集部分未经编
105 辑的造血干细胞，采集后由研究中心直接冻存，若移植失败
106 后可以回输给患者，重建患者原有的造血系统。

107 2. 药效动力学研究

108 基因修饰干细胞产品可能难以进行吸收、分布、代谢和
109 排泄等传统药代动力学评估。由于检测技术的快速发展，鼓
110 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

111 和表达情况，例如病毒载体拷贝数变化、骨髓或外周血预期
112 等位基因编辑比例、特定血红蛋白的表达水平等。如果一种
113 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
114 多种方法监测，有助于互相验证检测方法的可靠性。

115 (三) 关键临床试验

116 目前这类产品定位于无有效治疗手段的 β -TDT 患者，临
117 床试验可以考虑选择单臂设计。

118 1. 有效性评价

119 根据基因修饰的造血干细胞的作用机制，这类产品为一
120 次给药、终生起效。评价这类产品的疗效一方面关注定植成
121 功率和脱离输血依赖，另一方面关注疗效维持时间。有效性
122 终点需要体现该类产品的疗效持续优势。

123 建议采用脱离输血依赖 (Transfusion-independent, TI)
124 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
125 维持血红蛋白 ≥ 9 g/dL，持续时间不少于 12 个月。在计算有
126 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，
127 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
128 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，
129 以确定持久性。

130 有效性评价还包括患者输血量 and 输血频率的变化、植入
131 时间、达到 TI 的时间、目标蛋白的浓度变化、目标等位基因
132 的变化、患者健康状况和生活质量的影响、对患者心脏和肝

133 脏铁负荷以及血清铁蛋白的影响等。其中，患者输血量 and 输
134 血频率的变化，是重要的有效性评价指标，需要详细收集患
135 者入组前较长时间（如 2 年）的血液学数据，用来作为自身
136 对照评估输血需要的改变。

137 2. 安全性评价

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

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

150 关于产品的植入情况，如中性粒细胞的植入时间、血小
151 板的植入时间，既是安全性评价的指标之一，也会对患者贫
152 血状态产生影响，从而影响产品的疗效，建议申请人在临床
153 试验过程中进一步收集植入时间与脱离输血依赖的时间的
154 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。并根据临床研发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

177 风险、移植失败的风险；此外还要考虑无效的风险、对生长
178 发育、生育生殖相关的风险等。

179 由于临床试验的持续时间和受试者数量有限，有必要上
180 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，
181 进一步观察产品的长期疗效，或暴露罕见的不良反应等。

182 申请人应对临床试验期间接受治疗的所有受试者进行
183 适当的长期随访，关注受试者生存、新发或继发癌症、免疫
184 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
185 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
186 存在时间、转基因表达时间（如有）、是否有致瘤性、免疫原
187 性等。

188 儿童受试者可能因较为年幼而存在长期暴露，编辑后的
189 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
190 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
191 估安全性和发育结局可能很关键。

192

193 **参考文献**

- 194 1.中国地中海贫血蓝皮书. 中国社会出版社, 2020 版。
- 195 2.中国输血依赖型 β -地中海贫血诊断与治疗指南（2022 年
196 版）。中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组。
- 197 3.造血干细胞移植治疗重型 β 地中海贫血儿科专家共识
198 （2018 年版）。广东省地中海贫血防治协会。

- 199 4.重型β地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年版)。中华医
200 学会儿科学分会血液学组。
- 201 5.国家卫生健康委、科技部、工业和信息化部、国家药监局、
202 国家中医药局、中央军委后勤保障部,第二批罕见病目录,
203 2023.
- 204 6. U.S.FDA, Guidance For Industry: Considerations for the
205 Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene
206 Therapy Products, 2015.
- 207 7.国家药品监督管理局药品审评中心,罕见病基因治疗产品
208 临床试验技术指导原则,2024.
- 209 8.国家药品监督管理局药品审评中心,细胞和基因治疗产品
210 临床相关沟通交流技术指导原则,2023.
- 211 9.国家药品监督管理局药品审评中心,罕见疾病药物临床研
212 究统计学指导原则(试行),2022.
- 213 10.国家药品监督管理局药品审评中心,基因治疗产品长期随
214 访临床研究技术指导原则(试行),2021.
- 215 11.国家药品监督管理局药品审评中心,《基因治疗产品非临
216 床研究与评价技术指导原则(试行)》,2021.
- 217 12.国家药品监督管理局药品审评中心,《基因修饰细胞治疗
218 产品非临床研究技术指导原则(试行)》,2021.