

中美嵌合抗原受体 T 细胞产品临床试验设计及评价

赵晨阳,黄云虹,鲁爽,高晨燕

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] 美国 FDA 于 2022 年 3 月 21 日发布了“嵌合抗原受体 T 细胞产品研发考虑指南(草案)”,该指导原则包括嵌合抗原受体 T 细胞的药学、非临床研究、临床研究等研发考虑。本文主要介绍该指导原则中关于嵌合抗原受体 T 细胞治疗血液肿瘤和实体肿瘤的早期临床研发相关内容,包括受试人群、治疗计划、临床药理学考虑、安全性评估和检测、嵌合抗原受体 T 细胞的持续性和长期随访、异体嵌合抗原受体 T 细胞等方面。同时介绍了我国嵌合抗原受体 T 细胞产品的审评基本情况,比较我国和美国监管机构对该类产品临床审评考虑。

[关键词] 嵌合抗原受体 T 细胞;临床研发;指南;临床审评

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)11-1083-06

Clinical trial design and evaluation of chimeric antigen receptor T cell products in China and the United States

ZHAO Chen-yang, HUANG Yun-hong, LU Shuang, GAO Chen-yan

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products Draft Guidance for Industry was launched by FDA on March 21, 2022. It provides CAR-T cell specific recommendations regarding chemistry, manufacturing, and control (CMC), pharmacology and toxicology, clinical study design, and other important aspects. To provide references for sponsors, this article mainly introduces the clinical considerations for early-phase development of CAR-T cells for patients with cancer (hematologic malignancies and solid tumors), including study population, treatment plan, clinical pharmacology considerations, safety evaluation and monitoring, CAR-T cell persistence and long term follow-up, and allogeneic CAR-T cells. This article also introduces the information of chimeric antigen receptor T cell products in China, and discusses the similarities and differences of the clinical review of such products by regulatory agencies between China and the United States.

[Key words] chimeric antigen receptor T cell; clinical development; guidance; clinical review

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)在血液系统肿瘤、实体瘤和病毒感染等治疗领域中表现出显著的疗效或较大治疗潜力^[1]。目前已有多个 CAR-T 产品经美国、欧盟、中国等国家或地区的药品监管机构批准上市,适应

证涉及复发/难治的急性 B 淋巴细胞白血病和 B 细胞淋巴瘤及多发性骨髓瘤等。截至 2022 年 6 月,经美国 FDA 批准上市的 CAR-T 细胞产品有 6 个^[2],我国国家药品监督管理局(NMPA)批准的有 2 个^[3-4]。仍有大量 CAR-T 细胞治疗产品处于研发阶段^[5],细胞来源包括自体 CAR-T 细胞和异体 CAR-T 细胞^[6],适应证除治疗血液肿瘤外,还扩展到实体瘤^[7]。截至 2022 年 6 月底,我国批准的 CAR-T 产品临床试验申请有 50 多个(按受理号计)^[8]。

[作者简介] 赵晨阳,女,博士,助理研究员,主要从事细胞和基因治疗产品临床审评和监管科学研究。联系电话:(010)85243052, E-mail:zhaochy@cde.org.cn。

[通讯作者] 高晨燕,女,主任药师,主要从事新药临床审评研究。联系电话:(010)85243053, E-mail:gaocy@cde.org.cn。

美国 FDA 于 2022 年 3 月 21 日发布了《嵌合抗原受体 T 细胞产品研发考虑指南(草案)》^[9],对 CAR-T 细胞产品的药学研究、药理毒理学研究、临床试验设计等进行了介绍,目的是帮助行业内和学术研究机构的人员研发 CAR-T 细胞产品。该指南是在“细胞和基因治疗产品早期临床试验设计的考虑指南”^[10]基础上,针对 CAR-T 细胞做了详细的指导。我国分别于 2017 和 2020 年发布了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》、《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则》^[11-12],也结合审评经验对 CAR-T 细胞早期临床试验设计、CAR-T 细胞治疗淋巴造血系统恶性肿瘤临床试验设计相关问题进行探讨^[13-14],目前尚无专门针对 CAR-T 细胞治疗产品临床试验的指导原则。我国 CAR-T 细胞临床研究数量多、增速快,与西方国家差距较小^[15]。本文主要介绍该指导原则中关于 CAR-T 细胞治疗血液肿瘤和实体肿瘤的早期临床研发相关内容,并介绍我国 CAR-T 细胞产品的审评基本情况,讨论我国和美国监管机构对 CAR-T 类产品临床审评的异同。

1 美国 FDA 关于 CAR-T 细胞治疗产品早期临床研发的考虑

1.1 受试人群

1.1.1 考虑疾病所处阶段

CAR-T 细胞治疗肿瘤的临床试验中,确定入选标准中年龄、疾病分期等内容时,应考虑符合该标准的受试者接受 CAR-T 细胞治疗预期存在的风险以及潜在的获益,制定的入选标准应确保受试者总体获益大于风险。由于 CAR-T 细胞具有相当大的毒性,特别是细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性,高级别的毒性可能会危及生命甚至致命。因此,在制定入选标准时应考虑潜在获益、疾病所处阶段和其他可用治疗手段等因素。在早期临床试验中,应考虑纳入患有严重或晚期疾病、对现有治疗手段没有足够的应答或没有其他治疗选择的患者,且应确保入组时对受试者的既往治疗史进行充分评估。

1.1.2 对相同靶点不同疾病类型的研究

CAR-T 细胞靶向的抗原可能存在于多种癌症类型。在早期临床试验中,如果入组具有相同靶抗原但属于不同癌症类型的受试者,由于受试者有不同的合并症、肿瘤负担对毒性的影响不同,量-效关系可能存在差异。因此,在评估疗效和毒性严重程度方面可能面临一定的挑战。建议将受试者按疾病

类型划分为不同的队列,并在这些队列中平行开展剂量递增研究,以评估剂量-反应关系和毒性的严重程度。

1.1.3 对靶点的识别

CAR-T 细胞的抗肿瘤作用依赖于 CAR 与表达在癌细胞上的同源抗原的结合。因此,在招募受试者时有必要检测抗原表达情况。除非抗原在几乎所有肿瘤细胞中都有表达且有商业化的检测手段,否则应考虑研发抗原检测方法,并在临床试验方案中详细描述检测方法。

1.1.4 在儿科中的研究

CAR-T 细胞治疗儿科适应证的临床开发项目通常应先在成人受试者中开展临床试验,获得了初步的安全性和耐受性数据后再开展儿童受试者的研究。

1.2 治疗计划

1.2.1 剂量选择、起始剂量与剂量递增

1.2.1.1 剂量选择 CAR-T 细胞的剂量选择较为复杂,需要考虑多个因素。转导效率因批次而异,导致转导细胞的比例也有差异。即使在给药的总细胞剂量相同的情况下,这种差异也可能导致不同受试者的活性细胞剂量存在显著差异。为了减少剂量上的变化,建议 CAR-T 细胞剂量水平基于产品中转导 CAR-T 细胞的数量而不是总细胞数量。除了转导效率,在确定剂量时还应考虑总细胞数和细胞活力。CAR-T 细胞的安全性和有效性受到体重或体表面积的影响很大。因此,建议根据体重或体表面积来计算细胞剂量,而不是使用固定剂量。

1.2.1.2 起始剂量 非临床试验数据和既往的临床试验经验(即使是其他适应证)均有助于确定临床试验起始剂量。同时也要关注 CAR-T 细胞的体内行为可能会受疾病、抗原负载、研究人群和 CAR 结构的影响。在选择 CAR-T 细胞的剂量时,应考虑淋巴细胞清除预处理方案的选择可能会影响 CAR-T 细胞在体内的增殖。

1.2.1.3 剂量递增 CAR-T 细胞的临床研发通常以半对数(大约 3 倍)进行递增剂量,还应具体考虑与风险和剂量变化有关的非临床研究和任何可用的临床数据。临床试验方案应提供剂量递增和递减的具体规则,设置详细的剂量限制毒性(dose-limiting toxicities, DLTs)定义以及所豁免的毒性。

1.2.2 重复给药

由于 CAR-T 细胞可以在受试者体内持续存在,

并且 CAR-T 细胞输注前的淋巴细胞清除处理会导致骨髓抑制,多次淋巴细胞清除可能会对受试者造成生命威胁。因此,大部分 CAR-T 细胞治疗试验均采用单次给药。如计划重复给药或分次给药,应提供充足的理由并做好风险控制。

1.2.3 治疗间隔

当一个全新靶点的 CAR-T 细胞没有临床应用经验时,同时治疗多个受试者可能带来风险。应考虑在同一队列中和不同队列之间均设置治疗间隔。治疗间隔应足够长,以监测急性和亚急性不良事件;应考虑在非临床研究和同类产品中观察到的急性和亚急性不良事件的时间进程、CAR-T 细胞产品的预期活性持续时间,并与产品整体研发计划相适应。

1.2.4 对生产延迟或失败的考虑

在自体 CAR-T 细胞生产期间,受试者可能出现疾病进展或病情恶化,导致在生产完成时不再适合按计划进行 CAR-T 细胞治疗。为了降低这种风险,入组标准可能需要进行限定,以提高在生产结束时仍能接受治疗的概率,或者设置在使用产品时需满足的额外标准。

在某些情况下,可能会发生生产失败,导致产品不可回输。要从早期试验中了解生产失败的可能性以及可能与生产失败有关的因素,如可能预测细胞生产结局的受试者特征。这些信息有助于设置合适的入组标准,减少生产失败的风险,促进制定包含生产失败的应急措施。为了降低生产失败给受试者带来的风险,方案中应规定在产品可用之前不应接受高风险的淋巴细胞清除处理,还应规定是否尝试重新生产、是否入组新的受试者进行替代。治疗失败可能是可行性评估的一个重要试验终点,应制定计划分析不能接受治疗的受试者比例,以寻找可能预测不能接受产品治疗的因素,评估如果不能接受治疗对受试者的影响。

1.2.5 桥接治疗

在受试者等待 CAR-T 细胞生产的过程中,由于存在生产延迟或失败的可能性,可以使用桥接疗法来改善疾病。然而,这种桥接治疗可能会影响后续对 CAR-T 细胞治疗效果的评估。此外,缺乏标准的桥接治疗会进一步使对 CAR-T 细胞临床试验结果的解释复杂化。为帮助理解任何桥接治疗对整体研究结果的影响,建议考虑对所有受试者、接受过桥接治疗的受试者、未接受过桥接治疗的受试者分别进行预先指定的分析。

1.3 临床药理学考虑

临床药理学评估包括药动学(暴露)、药效学(应答)、免疫原性研究。

1.3.1 药动学

CAR-T 细胞在人体内能够增殖并持续存在。因此,应制定样本采集的时间表,收集血液、骨髓等样本,以监测 CAR-T 细胞在体内的持久性和增殖情况。CAR-T 细胞的持久性可以通过检测转基因和 CAR 表达水平来监测。对于全身暴露,应该设置足够多的时间点采集血液样本,特别是回输后前 2 周,来获得 CAR-T 细胞浓度-时间曲线。建议采集以下与 CAR-T 细胞的增殖和持久性有关药动学指标:暴露峰值(C_{max})、达峰时间(T_{max})、部分曲线下面积(pAUC)、末次观测浓度(C_{last})、末次观测浓度出现的时间、半衰期($t_{1/2}$)。局部暴露可用于暴露与疗效和/或安全性的相关性分析。为评估可能影响 CAR-T 细胞在体内扩增和持久性的因素,应考虑患者相关和 CAR-T 细胞产品相关的因素,与患者相关的因素包括但不限于年龄、性别、靶抗原表达水平和肿瘤负荷;与产品相关的因素包括但不限于 CAR-T 细胞组成成分和分化状态。

1.3.2 药效学

CAR-T 细胞与抗原表达细胞特异性结合后,启动信号级联,促进 T 细胞活化、增殖、获得效应功能,产生细胞因子和趋化因子,最终消灭靶细胞。CAR-T 细胞药效学评估包括监测细胞因子水平、趋化因子水平、效应因子水平、血液中免疫表型和临床终点(如肿瘤细胞杀伤情况)的变化。建议根据 CAR-T 细胞的作用机制、目标疾病特性和临床结局,来选择药效学生物标志物。药效学采样方案应反映生物标志物的特征和预期反应持续时间。

为了提高 CAR-T 细胞的安全性和有效性,建议使用临床药动学和药效学数据,对 CAR-T 细胞的特征和 CAR-T 细胞药动学特征之间的关系、CAR-T 细胞暴露与效应之间的关系进行探索性评估。

1.3.3 免疫原性

由于免疫原性对临床结局存在潜在影响,建议在产品研发过程中,开发针对 CAR-T 细胞(包括 CAR 和转基因等)的体液免疫和细胞免疫反应的检测方法。应该考虑可能影响 CAR-T 细胞的免疫原性的各种因素,包括患者相关因素和产品相关因素。与患者相关的因素包括遗传、年龄、性别、疾病状态、一般免疫状态、抗 CAR-T 细胞的预存抗体以及伴随

的药物治。与产品相关的因素包括 CAR-T 细胞来源(自体或异体)、CAR 的分子结构和翻译后修饰、转基因、产品杂质、辅料、包装材料等。

1.4 安全性评估和检测

CAR-T 细胞的安全性考虑包括以下 3 个方面相关的风险:获取自体细胞、伴随治疗(淋巴细胞清除处理)、CAR-T 细胞。

1.4.1 临床监测

临床试验方案应包括详细的监测计划,以保护受试者的安全。监测计划的要素、程序和时间表应基于该产品或相关产品的非临床研究数据和临床应用经验。

CRS 是 CAR-T 细胞特别关注的毒性,应制定一个监测细胞因子水平的计划,在基线和治疗后的时间点检测细胞因子释放的动态变化,方案中应描述检测细胞因子的方法。制定风险控制计划,根据细胞因子水平,做出给予抗细胞因子治疗(如托珠单抗)的临床决策。

基因工程方法构建的 CAR 结构非内源性的,可能会引起免疫反应,影响 CAR-T 细胞的持久性,影响 CAR-T 细胞再次给药的疗效。建议对 CAR 引起的免疫反应进行监测,描述检测计划、检测方法及对结果处理方法。

1.4.2 毒性分级

建议临床试验方案包括毒性分级体系,有助于做出决策(如剂量递增和患者管理)。建议使用国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)对毒性进行分级。

CRS 和神经毒性是与 CAR-T 细胞相关的主要毒性反应,严重时可能会危及生命甚至致命,因此及时识别和管理 CRS 对临床试验设计非常重要。建议使用 CRS 和神经毒性分级共识,或者提供依据说明所选分级标准的合理性。

1.4.3 DLT、归因和停止规则

1.4.3.1 DLT 定义 临床试验方案中应明确 DLT 定义,包括 CRS 毒性。例如:任何治疗后出现的 4 级或 5 级 CRS;任何治疗后出现的 3 级 CRS 不能在 7 d 内缓解至 ≤ 2 级;任何治疗后出现的 ≥ 3 级的自身免疫性毒性;与细胞输注相关的 ≥ 3 级过敏反应;在细胞输注 30 d 内发生的、之前不存在的、与潜在的恶性肿瘤无关的 ≥ 3 级器官毒性(心脏、皮肤、胃肠道、肝脏、肺脏、肾脏/泌尿生殖系统或神经系统)。

DLT 的定义可能取决于多种因素,如基础疾病和 CAR-T 细胞的特征。DLT 定义中豁免任何治疗后出现的毒性都应清晰地描述并说明理由。此外,DLT 观察期应该足够观察急性毒性和延迟毒性。

1.4.3.2 归因 临床试验中,由于存在基础疾病、合并用药和 CAR-T 细胞治疗等混杂因素,通常很难将观察到的治疗引起的毒性归因于特定的原因。因此,建议对 DLT 的定义不限于与 CAR-T 细胞相关。

1.4.3.3 停止规则 停止规则是根据观察到的特定不良事件发生率从而停止研究的标准。设置研究停止规则的目的是在出现安全性担忧的情况下,减少受试者在风险中的暴露。在试验过程中,制定良好的停止规则可评估和处理发现的风险并修改方案,以降低此类风险或确保受试者不暴露于重大风险中。CAR-T 细胞临床试验的停止规则举例如下:预期严重不良事件的数量或频率的增加;发生非预期的严重不良事件,如对于首次开展临床试验的 CAR-T 产品发生 > 2 例 4 级 CRS;CAR-T 细胞给药后 30 d 内发生任何原因导致的死亡。

1.5 CAR-T 细胞持续性和长期随访

临床试验方案中应对受试者注射的 CAR-T 细胞的持续性监测计划进行描述,采集样本包括血液、体液、组织等。如需通过侵入性手术来获取标本,应在另外的知情同意书中进行风险告知。临床试验方案中应详细描述评估 CAR-T 细胞持久性的分析方法,检测对象包括对 CAR-T 细胞、载体、CAR-T 细胞的活性,包括基因表达或生物标志物的变化。如果受试者在试验期间死亡,应考虑通过进行尸检研究来评估 CAR-T 细胞持久性和活性。

对接受 CAR-T 细胞治疗的受试者的随访时间,取决于受试者的基础疾病、CAR-T 细胞的持久性和 CAR 载体。如果 CAR-T 细胞含有整合性转基因,那么接受其治疗的受试者应在治疗后随访 15 年。

1.6 异体 CAR-T 细胞

异体来源 CAR-T 细胞一般包括适用于移植后复发患者的移植供体来源 CAR-T 细胞、经过基因修饰的健康供者来源 CAR-T 细胞等,后者又称为通用型 CAR-T 细胞。对于异体 CAR-T 细胞,美国 FDA 建议临床试验方案中应描述是否有计划检测细胞供者和接受回输患者的免疫学的匹配度,如有,建议清晰地描述检测方法。对于异体 CAR-T 主要的担忧是移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的发生。临床监测计划应包括 GVHD 症状的收集

计划。临床试验方案中应包含 GVHD 的分级标准和控制措施。DLT 定义和临床试验停止标准中也应考虑 GVHD 的内容。

2 我国 CAR-T 细胞产品的审评基本情况

截至 2022 年 6 月底,我国批准的 CAR-T 产品临床试验申请有 50 余个(按临床试验申请的受理号计),靶点涉及 CD19, BCMA, CD20, CD22, CD30, CD7, GPC3 和 claudin 18.2^[8,16]。按照靶点情况分类,单靶点 CAR-T 产品占绝大多数,CD19 靶点占一半以上,双靶点较少。按适应证分类,绝大多数为血液系统疾病,少数为实体瘤。从细胞来源分类,绝大多数是自体细胞,少数为造血干细胞移植供者或无关健康供者^[17]。2018 年 3 月我国药品监管机构批准第 1 个 CAR-T 细胞治疗产品,从 2019—2021 年,每年批准的 CAR-T 细胞产品临床试验数量均维持在 10 个以上的水平。随着产品的上市和企业研发布局的调整,近年来双靶点和异体来源产品开始出现或增加。

截至 2022 年 6 月底,我国批准上市的 CAR-T 细胞产品有 2 个,均来源于自体,靶向 CD19,治疗血液系统疾病^[3-4,18]。2021 年 6 月 22 日,批准复星凯特生物科技有限公司的阿基仑赛注射液(商品名:奕凯达)上市,用于治疗既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)非特指型(NOS)、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤(PMBCL)、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL^[19]。2021 年 9 月 1 日,附条件批准苏州药明巨诺生物科技有限公司的瑞基奥仑赛注射液(商品名:倍诺达)上市,用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、3b 级滤泡性淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL-6 重排(双打击/三打击淋巴瘤)^[20]。

3 我国和美国监管机构对 CAR-T 类产品临床审评比较

近年来,多个 CAR-T 细胞治疗产品被国内外监管当局批准用于血液肿瘤的治疗^[2-4],其中美国 FDA 首次批准的药物占绝大多数。随着 CAR-T 细胞研发和审评经验的积累,美国 FDA 发布了《嵌合抗原受体 T 细胞产品研发考虑指南(草案)》,对 CAR-T 细胞临床试验的试验设计做出了详细的指

导^[9]。从受试人群、治疗计划、临床药理学考虑、安全性评估和检测、细胞的持续性和长期随访、异体嵌合抗原受体 T 细胞等方面,进行阐述和举例说明。

我国于 2021 年 2 月发布了《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》,介绍了免疫细胞治疗产品在开展临床试验时的一般考虑及个体化治疗产品的特殊考虑,对免疫细胞治疗产品开展探索性临床试验和确证性临床试验的研究目标、研究方法和评价方式等进行了阐述,并提出免疫细胞治疗产品长期随访的相关要求^[12]。

我国的指导原则中关于受试者选择方面,疾病分期或严重程度是最重要的考虑要素之一。对于纳入儿童及青少年受试者的临床试验,在开展试验前应获得同一试验产品来自成人受试者的安全性和耐受性数据。

在受试者保护方面,应明确受试者在单采前、预处理前和细胞治疗产品回输前的安全性标准和评估程序,以降低受试者参加临床试验的风险。不良反应处理方面,针对临床试验中可能出现的安全性风险,制定全面、可操作的风险控制方案,对具体风险的预防、监测、识别、诊断、处理和预后随访等进行详细描述,并对研究者进行培训。试验方案应包括试验停止规则,以控制面临风险的受试者人数及单个受试者面临的风险程度。设置试验停止规则,通常规定事件[如受试者在研究期间出现可检出的有复制能力的慢病毒(replication competent lentivirus, RCL)]、严重不良事件(或死亡)的严重性或发生频率,达到后将暂停入组和给药,直至情况得到评估。

在个体化治疗产品的特殊考虑中提到,受试者在计划的给药时间可能因病情恶化等原因不再符合给药标准,需在设置入组标准时考虑;出现产品制备失败时,考虑深入分析失败原因、制定补救治疗方案、改进后续临床试验设计;方案中规定好是否再次尝试制备和治疗,是否增加受试者入组进行替换;持续评估制备和给药程序的可行性等。

关于探索性试验的设计,主要目的是安全性和耐受性,次要目的是对产品活性进行初步评估。首次人体试验的起始剂量通常基于非临床安全性研究结果;如果有同靶点同机制的同类或相关产品的既往临床经验(即使采用不同给药途径或不同适应证),也有助于临床起始剂量的选择。在描述剂量时,需要考虑产品的特定属性。选择合理的剂量组以及组间剂量增幅,在对产品毒性和活性持续时间

有初步了解之前,可能较难预测重复给药的风险,首次临床试验一般采用单次给药方案。对于首次人体试验,采用受试者间隔给药的方式,可以避免多个受试者同时暴露而出现预期外的安全性风险,对首例患者应加强不良事件监测,还要考虑迟发性不良事件。应利用科学合理的药动学评估方法,监测细胞活力、增殖/分化(例如细胞表型和功能性标记物)、持续存在(例如血药浓度-时间曲线下面积)、致瘤性、免疫原性、体内分布、异位灶、组织嗜性/迁移以及细胞/产品预期存活期内的功能(或其替代指标)等特性。一般可以通过细胞和/或体液免疫应答分析药效学活性。

关于长期随访,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、感染、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、免疫原性等。对于有外源基因表达且表达载体存在基因整合或有基因重组风险的免疫细胞治疗产品,建议对受试者观察不少于15年。

从我国和美国的指导原则比较来看,美国FDA主要针对CAR-T细胞治疗产品,我国免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则适用范围更广,包括有或没有基因修饰的过继性细胞治疗产品以及治疗性疫苗。结合CAR-T细胞产品的审评实际,我国关于CAR-T细胞产品临床试验设计的考虑与美国FDA指导原则基本相同。对于安全性风险较高的CAR-T细胞产品,从受试者选择、治疗计划、长期随访等方面,均体现了监管机构保护受试者安全的理念。由于每个CAR-T产品的特点和临床定位可能不同,在参考指导原则的基础上,研发过程中遇到具体问题,还应及时与监管机构进行沟通。

[参 考 文 献]

[1] YU JX, UPADHAYA S, TATAKE R, et al. Cancer Cell Therapies: The Clinical Trial Landscape [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9):583-584.

[2] FDA. Approved Cellular and Gene Therapy Products [EB/OL]. (2022-06-23) [2022-07-01]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.

[3] 国家药品监督管理局. 药品数据查询阿基仑赛注射液 [EB/OL]. (2021-06-22) [2022-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9MTg2OTgyJml>

0ZW1JZD1mZjgwODA4MTdjODMxMmM0MDE3YzliYmZjOGRlMDM2MA = = .

[4] 国家药品监督管理局. 药品数据查询瑞基奥仑赛注射液 [EB/OL]. (2021-09-01) [2022-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9MTg2MDg2Jm10ZW1JZD1mZjgwODA4MTdjODMxMmM0MDE3YzliYmZjOGRlMDM2MA = = .>

[5] NIH. Search result of chimeric antigen receptor T cell or CAR-T [EB/OL]. (2022-08-22) [2022-08-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=chimeric+antigen+receptor+T+cell+or+CAR-T&entry=&state=&city=&dist=>.

[6] DEPIL S, DUCHATEAU P, GRUPP SA, et al. 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3):185-199.

[7] BRITTON CM, SHALABI A, HOOS A. Industrializing engineered autologous T cells as medicines for solid tumours [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6):476-488.

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验默示许可 [EB/OL]. (2022-07-01) [2022-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/listpage/4b5255eb0a84820cef4ca3e8b6bbe20c>.

[9] FDA. Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products [EB/OL]. (2022-03-21) [2022-07-01]. <https://www.fda.gov/media/156896/download>.

[10] FDA. Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry [EB/OL]. (2015-06) [2022-07-01]. <https://www.fda.gov/media/106369/download>.

[11] 国家药品监督管理局. 总局关于发布细胞治疗产品研究与评价技术指导原则的公告(2017年第216号) [EB/OL]. (2017-12-22) [2022-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggfg/ylqxzhdyz/20171222145101557.html>.

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》的公告(2021年第14号) [EB/OL]. (2021-02-10) [2022-05-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1936d1e9006ccce2251702221f063b1e>.

[13] 高建超, 高晨燕. 嵌合抗原受体基因修饰T细胞早期临床试验的探讨 [J]. *中国药物警戒*, 2017, 14(10):611-614, 621.

[14] 高建超, 黄云虹, 王洪航, 等. CAR-T细胞治疗淋巴瘤造血系统恶性肿瘤临床试验设计相关问题的考虑 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8):833-836.

[15] 苟丽娟, 高建超. 中美两国CAR-T细胞临床试验比较分析 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27(5):489-493.

[16] 刘千勇, Mark GILBERT, 李怡平. 嵌合抗原受体T细胞产品最新研发进展 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(19):1759-1767.

[17] 徐隆昌. 外周血来源的通用型CAR-T细胞产品研究进展和审评考虑 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(21):2159-2164.

[18] 黄云虹, 刘晓, 鲁爽, 等. 我国嵌合抗原受体T细胞产品治疗儿童急性淋巴细胞白血病的申报现状和临床审评考虑 [J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(11):1654-1658.

[19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 阿基仑赛注射液(CXSS2000006)-申请上市技术审评报告和说明书 [EB/OL]. (2021-05-12) [2022-05-26]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=52e9386efddbc71d485aa6d71766934b>.

[20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 瑞基奥仑赛注射液(CXSS2000036)-申请人上市技术审评报告和说明书 [EB/OL]. (2021-04-28) [2022-05-26]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=ce8dfa29ce17fc19f1ba333414dd57f3>.

编辑:王宇梅/接受日期:2023-01-04