《嵌合抗原受体T细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤临床试验技术指导原则（征求意见稿）》

起草说明

1. 起草目的

嵌合抗原受体T 细胞（Chimeric antigen receptor T cells, CAR-T）是指通过基因修饰技术，将病毒等载体导入自体或异体T细胞，从而表达由抗原识别结构域、铰链区、跨膜区、共刺激信号激活区等组成的嵌合抗原受体（Chimeric antigen receptor, CAR）而形成的一种可以识别某种特定抗原的 T 细胞。CAR-T 输注到患者体内后，可与肿瘤细胞表面特异性抗原相结合而激活，通过释放穿孔素、颗粒酶等直接杀伤肿瘤细胞达到治疗肿瘤的目的。该类产品兼具创新性和复杂性，与传统细胞毒药物、靶向治疗或其它肿瘤免疫治疗药物相比，在临床试验设计存在诸多不同考虑。

为有助于进一步规范和指导嵌合抗原受体T细胞治疗产品药物临床试验设计，并提供可参考的技术规范，药品审评中心组织起草了《嵌合抗原受体T细胞治疗淋巴血液系统恶性肿瘤临床试验技术指导原则（征求意见稿）》。

1. 起草过程和思路

本指导原则由生物制品临床部牵头，并纳入《药审中心2024年指导原则制修订计划》。2022年4-6月，起草小组成员对国内外相关产品技术要求进行了调研、翻译和整理，并梳理和总结既往沟通交流和申报品种相关情况。本指导原则针对已上市产品和在研药物的临床研发情况以及既往审评中遇到的问题进行阐述，以更好地提供临床试验设计建议。本指导原则与ICH、FDA、EMA以及国内相关指导原则无原则性差异。

本指导原则于2022年7月形成初稿，7月12日至19日经药审中心内部个相关专业征求意见，共收集意见0条。7月23日，部门技术委员会审核讨论,对指导原则征求意见稿的内容进行讨论，建议统一术语和完善表达，形成拟公开征求意见稿。

三、主要内容与说明

本指导原则主要分为三个章节和参考文献。

第一个章节概述，主要介绍了本技术指导原则起草的背景、目的以及适用范围，同时明确了本指导原则为建议性而非强制性，并且其中的观点是阶段性的。

第二个章节是临床试验设计的整体研发策略。CAR-T 细胞产品可能引起细胞因子释放综合征和神经毒性等不良反应，在某些情况下甚至可能危及患者生命。申办方需要结合CAR-T治疗的潜在获益和安全风险、疾病分期和其他可用疗法等因素制定合理的临床研发计划。本指导原则在试验人群年龄和既往治疗、末线晚期患者和更早期患者的试验设计、桥接治疗和疗效终点等方面进行了说明和建议。

第三个章节是安全性监测和风险管理，CAR-T细胞治疗可引起多种不良反应并可能产生继发肿瘤，本指导原则对安全性风险管理监测、设计和实施等方面进行了充分说明。