

免疫细胞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

2021年2月

目 录

一、概述	1
(一) 前言	1
(二) 目的和适用范围	2
(三) 免疫细胞治疗产品的特性	3
二、临床试验设计	5
(一) 一般考虑	5
1、受试人群	5
2、受试者保护和临床安全性	8
3、个体化治疗产品的特殊考虑	11
(二) 探索性临床试验	13
1、探索性试验的目的	13
2、剂量探索和剂量递增	14
3、对照设计	16
4、给药间隔	17
5、药代动力学 (PK) 和药效学 (PD) 研究	17
(三) 确证性临床试验	19
1、对照和设盲	19
2、疗效和安全性	20
三、临床试验结束后研究	22
(一) 临床试验受试者的长期随访	22
(二) 上市后研究或监测	24
参考文献	24

一、概述

（一）前言

2017年，原国家食品药品监督管理总局发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》，对细胞治疗产品按照药品管理相关法规进行研发时的技术要求进行了总体阐述。该指导原则发布以来，我国细胞治疗产品的研发和注册申报数量明显增加，特别是免疫细胞治疗产品。

免疫细胞治疗是利用患者自身或供者来源的免疫细胞，经过体外培养扩增、活化或基因修饰、基因编辑等操作，再回输到患者体内，激发或增强机体的免疫功能，从而达到控制疾病的治疗方法，包括过继性细胞治疗（adoptive cellular therapy, ACT），治疗性疫苗等。根据作用机制的不同，目前的细胞免疫治疗研究类型主要包括：肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes, TILs）、嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor modified T cells, CAR-T）以及工程化T细胞受体修饰的T细胞（T-cell receptor-engineered T cells, TCR-T）等，此外，还存在基于自然杀伤细胞（natural killer cells, NK）或树突状细胞（dendritic cells, DC）等其它免疫细胞的治疗方法，如细胞因子诱导的杀伤细胞（cytokine-induced killer cells, CIK）

等。

当免疫细胞治疗产品进入临床试验时，应遵循《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)E6等一般性原则要求。同时，免疫细胞治疗产品的细胞来源、类型、体外操作等方面异质性较大，治疗原理和体内作用等相较传统药物更加复杂。为了获得预期治疗效果，免疫细胞治疗产品可能需要通过特定的操作措施、给药方法或联合治疗策略来进行给药。严谨科学的临床试验对保障受试者安全、产生可靠的临床试验数据至关重要，鉴于免疫细胞治疗产品特殊的生物学特性，在临床试验研究中，需要采取不同于其他药物的临床试验整体策略。因此，在上述指导原则的框架下，有必要进一步细化免疫细胞治疗产品开展临床试验的技术建议，以便为药品研发注册申请人(以下简称申请人)及开展药物临床试验的研究者(以下简称研究者)提供更具针对性的建议和指南。

(二) 目的和适用范围

本指导原则适用于以在国内注册上市为目的，按照《药品管理法》、《药品注册管理办法》等药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞治疗产品，旨在为该类开展临床试验的总体规划、试验方案设计、试验实施和数据分析等方面提供必要的技术指导，以最大程度地保障受试者参加临床试验的安全和合法权益，并规范

对免疫细胞治疗产品的安全性和有效性的评价方法。

对于经过基因修饰或编辑的免疫细胞治疗产品如 CAR-T 和 TCR-T 等，还兼具基因治疗产品的特性。本指导原则的目的不是对其监管属性或分类进行认定，而是基于现有认识，对免疫细胞治疗产品开展临床试验时若干技术问题的建议和推荐，内容不具有强制性，随着研究和认识的深入，本指导原则内容将继续修订和完善。鼓励申请人适时与药品审评中心就具体试验方案的设计、实施及结果等进行沟通。

（三）免疫细胞治疗产品的特性

免疫细胞治疗产品的特征与传统药品有显著区别，例如：

- 起始原材料来源多样（如自体来源、同种异体来源等）；采集（如血细胞单采、从肿瘤组织中分离肿瘤浸润淋巴细胞（TILs）等）和制备工艺复杂（如细胞筛选和纯化、抗原孵育、体外活化、基因修饰或编辑等）；制备失败或延迟可能导致受试者无法按计划接受治疗；运输和储存条件要求高；自体来源的产品高度个体化，制备规模有限、质量研究和质量控制难度较大；往往需要伴随用药（如淋巴细胞清除等预处理）等。

- 临床前动物实验数据外推存在局限性并受多种因素影响，如选择的动物模型、给药途径、起始剂量、生物分布、免疫应答、脱靶效应以及致瘤性等；
- 不良反应的发生率、持续时间和严重性、细胞在人体内增殖存活和免疫原性的不确定性；
- 复制型病毒（replication competent lentivirus/retrovirus, RCL/RCR）、遗传毒性、致瘤性的不确定性；
- 基于免疫细胞在体内可能长期存活和持续作用，需要长期的疗效和安全性随访；

不同类型免疫细胞治疗产品制备工艺的复杂程度、体内生物学特性存在显著差异，在临床应用中的安全性风险也有明显不同。非同源性异体使用、外源基因片段的导入、体外诱导/扩增、全身性作用等因素均可能影响细胞回输后的生物学特性。较复杂的体外操作、培养过程使用多种外源因子或试剂等均可能增加细胞质量控制的难度，进而增加临床应用的安全性风险。例如，CIK 的制备工艺和外源性干预相对简单，耐受性总体良好。相比之下，CAR-T 细胞体外操作的复杂性远高于 DC-CIK，在明显增强 T 细胞体内杀伤作用的同时，细胞因子释放综合症（cytokine release syndrome, CRS）、免疫效应细胞相关神经毒性综合征（Immune Effector Cell-associated

Neurotoxicity Syndrome, ICANS) 和 / 或噬血细胞综合征 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) 等严重不良反应的发生风险也相应增加。

免疫细胞治疗产品的作用方式与其他类型药品有明显差异，因此，设计临床试验时需考虑这类产品的特点，并结合既往临床经验和国内外临床研究进展，及时完善试验设计和风险控制方案。

二、临床试验设计

(一) 一般考虑

1、受试人群

选择临床试验的受试人群应充分考虑预期获益和潜在风险，在不同的临床研究阶段，应利用可获得的研究证据分析受试者的获益-风险预期。在免疫细胞治疗产品的早期临床试验中，可依据作用机制、临床前研究数据及既往人体研究和应用经验等估计潜在获益和风险，临床前研究选择的动物模型应可以向人体进行可借鉴的、可预测的外推。

(1) 健康志愿者

免疫细胞治疗产品在体内的存活和作用持续时间较长，除存在短期安全性风险外，长期安全性风险尚不明确，且细胞采集和产品给药往往需要有创操作，可能增加受试者的安全性风险，因此，免疫

细胞治疗产品的临床试验通常不考虑在健康志愿者中进行。

(2) 疾病分期或严重程度

选择免疫细胞治疗产品临床试验的受试人群时，疾病分期或严重程度是最重要的考虑要素之一。考虑到疾病严重程度更重或更晚期的受试者对免疫细胞治疗风险的接受度更高，或者其病情更能支持承担风险的合理性。因此，申请人经常将早期试验的入组受试者限制在疾病严重程度更重或分期更晚的受试者中。但在某些情况下，选择疾病分期较早或严重程度更轻的受试者可能更适当。例如，当出现疗效的时间与细胞输注时间之间的间隔较长时，选择晚期或病情严重的受试者可能不利于有效性的观察，在不显著增加受试者的安全性风险的情况下，申请人可能考虑在较早期或病情更轻的受试者中进行临床试验。

对于自体来源的免疫细胞治疗产品，病情进展迅速的晚期或病情严重的受试者可能无法采集到合格的制备原材料、或无法制备出符合标准的细胞产品、或无法等待免疫细胞治疗产品的制备时间（通常需要数周），或无法耐受制备或给药所需进行的有创操作（如血细胞单采）或合并用药（如淋巴细胞清除）。因此，在决定临床试验中研究的疾病严重程度之前，必须先考虑对受试者所造成风险的预期性质和严重程度，以及这些风险在不同分期或严重程度疾病中的影响。

此外，在选择研究人群时，还应考虑试验结果的可评价性。病情

复杂的受试者可能存在干扰结果分析的不良事件，或正在接受基础疾病相关的伴随治疗，这可能导致安全性或有效性数据难以解读。如果最终目标人群是病情较轻的患者，在患有重度或晚期疾病的受试者中进行试验时，可能无法获得足以满足获益-风险评价所需的安全性及有效性信息。

因此，在免疫细胞治疗产品的临床试验中，选择纳入特定疾病研究的适当受试者时，应结合产品作用特点、疾病严重性和病情进展、未满足的临床需求和现有治疗选择等多个因素综合考虑。

（3）儿童及青少年受试者

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。如果申请人拟在无成人安全性或疗效研究的情况下进行儿童试验，应提供不首先开展成人研究的依据。

（4）其他考虑

对于某些特定产品类型，在选择受试者人群时还存在其他方面的考虑。例如，对于治疗性癌症疫苗，可能须识别相应靶抗原的表达。对于经过基因修饰的免疫细胞治疗产品，对载体或外源基因表达产物的既存抗体可能影响产品的安全性或有效性；因此，早期临床试验中应对存在这类抗体的受试者的安全性和有效性进行分析，为后期临床试验受试者的选择提供参考。

对于安全性风险较高的免疫细胞治疗产品，一般不考虑纳入孕

妇或准备妊娠的育龄期受试者（包括其伴侣准备妊娠的男性受试者）。受试者在临床试验期间应采取必要的避孕措施，并且有生育潜能的受试者在研究过程中需要采取高效避孕措施。此外，某些特定免疫细胞治疗产品的表面标志物可能与受试者体内的异常组织或细胞具有一定程度的相似性和交叉性（例如，正常 T 细胞与起源于胸腺或具有 T 细胞表面标志物的恶性肿瘤细胞），如果采集外周血细胞时混有异常细胞，且制备过程无法完全分离，则可能影响产品的安全性和有效性，因此，在该类临床试验中，应考虑排除外周血或骨髓高度受累的受试者。

2、受试者保护和临床安全性

（1）受试者筛查

部分免疫细胞治疗产品的临床试验存在的风险显著、且获益不确定。因此，这类产品的临床试验往往仅入组对现有治疗手段缺乏应答或没有其他治疗方法可供选择的受试者。对于这类临床试验的设计，应制定相应操作程序，确保每例受试者在筛查时经过充分评估，并符合临床试验的入组标准，试验设计中应包括这些评估措施的具体信息。如果免疫细胞治疗产品的制备及给药程序需要血细胞单采、淋巴细胞清除预处理或人组织相容性抗原（HLA）配型等程序，试验方案中还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。

在某些免疫细胞治疗产品的临床试验中，受试者入组时可能正在接受针对适应症或其他疾病的治疗。如果受试者在临床试验期间需要暂停现有治疗、或改变现有治疗药物的剂量或给药频率，申请人应谨慎评估暂停或改变现有治疗可能导致受试者病情进展的风险，以及试验产品预期产生的临床获益。只有预期临床获益显著高于暂停或改变现有治疗的疾病进展风险时，才考虑采用该试验方法，同时有必要制定详细的补救治疗方案，避免延误或加重受试者的病情。

（2）不良反应处理

免疫细胞治疗产品的临床安全性受细胞类型、作用活性、靶抗原选择、是否经过基因修饰等多重因素影响，不良反应的发生时间和严重性也与细胞在体内的存活、增殖和分布等特征密切相关。在临床试验方案中需根据产品特点，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。

细胞免疫疗法正处于快速发展期，对于其安全性风险的认识和处置能力也在不断完善，建议申请人及时参考国内外最新的临床共识或重要研究，以及时更新完善其风险控制措施，提高试验方案的科学性和合理性。例如，国内外研究者对 CAR-T 细胞治疗相关的常见不良反应，如 CRS、ICANS、或 HLH 等积累了较丰富的临床经验，其分级和处置方法也在国内外研究者中达成很多共识，对于有效控

制临床试验中的安全性风险有重要的借鉴价值。

（3）研究者培训和程序记录

有些细胞免疫治疗有较高的安全性风险，研究者的临床经验和技能水平对及时发现和处理不良事件起关键作用，并可能需要重症监护等相关科室的配合支持。对于涉及复杂给药程序或需经特殊培训的递送方式，如瘤内或局部给药，操作人员的技能水平也可能影响产品的安全性和疗效。

当研究者和操作人员的临床经验和技能可能影响产品的安全性和有效性时，申请人应对研究者和操作人员培训、研究或熟练度水平规定最低要求。某些情况下（例如多中心临床试验），对操作人员进行特定给药及治疗程序的培训可能降低给药或治疗过程的变异，有助于研究结果的解读。详细的书面标准操作规程（SOP）也可能有助于确保产品给药的安全性和一致性。仔细记录给药过程和后续观察有助于识别研究者和操作人员对方案的依从性，还有助于分析操作或治疗差异与临床结局之间的相关性，并识别可能的操作或治疗优化。

（4）试验停止规则

由于免疫细胞治疗产品临床试验中的不良反应发生率或严重程度存在很大的不确定性，这些产品的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。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（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。基于评估结果，可能需要修订临床研究方案以降低受试者的安全风险。修订内容可能包括入组标准的变化（例如排除出现特定不良事件风险较高的受试者），或者剂量降低、产品制备或给药方式的调整、或监测方案的改进等。在研究方案进行调整改进以后，可能能够在确保安全性的前提下恢复试验。

因此，试验停止规则不一定终止试验。合理设计的停止规则允许申请人和研究者评估和解决在试验过程中识别的风险，确保受试者风险维持在合理水平。建议申办方建立数据监察委员会，在方案中规定数据监察委员会审核数据的时间点，并做出暂停、停止或继续研究的建议。

3、个体化治疗产品的特殊考虑

很多免疫细胞治疗产品制备过程高度个体化，需要为每例受试者单独制备，制备过程可能需要数周或更长时间。受试者在首次采集组织或细胞时符合研究入组标准，但在计划的给药时间可能不再符合这些标准。例如，受试者的病情可能在产品制备期间恶化，导致无法耐受试验程序或预计存活时间不超过研究持续时间。入组标准中应考虑这类因素，降低受试者无法按计划接受细胞回输的可能性，并制定受试者接受产品输注需满足的条件。

如果产品制备出现问题，可能导致受试者失去治疗机会。临床试验过程中出现制备失败时，深入分析失败原因及导致失败的受试者因素非常重要，这些分析可能有助于改善后续试验的受试者筛选标准，降低制备失败概率。应针对制备失败制定补救治疗方案，改进后续临床试验设计。为了降低制备问题对受试者造成的影响，在确定免疫细胞治疗产品可用之前，不对受试者进行高风险的回输前处理（例如淋巴细胞清除预处理）。

研究方案还应明确规定，对于制备失败无法按计划给药的受试者，是否再次尝试制备和治疗，以及是否将增加入组，以替换未接受治疗的受试者，以满足方案预设的接受规定剂量治疗的患者数量。不能按计划治疗是临床试验可行性评估的一部分，也可能是一个重要的试验终点，应制定计划统计未能治疗的受试者比例，分析未能进行产品给药的原因，并评估未能给药对受试者造成的后果。

很多免疫细胞治疗产品的制备环节和给药过程需要专门的设备和操作程序，产品的保存、转运和使用过程也与其他药物有显著差别，需要在临床试验过程中持续评估各制备和给药程序的可行性，发现产品供应和保障程序中存在的问题。如果临床试验过程中出现制备放行或运输等环节出现问题导致的不良事件，申请人应及时停止临床试验，完善或改进制备、质检、运输以及回输前检验等操作程序，在改进措施未得到充分验证前，不应恢复开展临床试验，以保障受试者参加临床试验的安全性。

（二）探索性临床试验

1、探索性试验的目的

（1）安全性和耐受性

早期探索性试验，尤其是首次人体试验，主要目的是安全性和耐受性。安全性评估包括对潜在不良反应性质和发生率的评估及其与剂量之间关系的估计。免疫细胞治疗产品的探索性试验设计，通常还会考虑不同于其他药品的临床安全性问题（短期安全性如 CRS、ICANS，长期或迟发性不良反应，外源基因随机整合到细胞基因组形成插入突变，导致成瘤性和恶性转化等）。

最大耐受剂量（maximum tolerance dose, MTD）通常通过剂量递增设计实现。细胞治疗产品可接受的毒性或不良反应的严重程度，会基于疾病的严重性和获益风险预期进行判断，申请人应在研究方案中明确探索方法。

对于免疫细胞治疗产品，可以通过剂量探索确定其生物学活性范围或最佳有效剂量，如果在较低剂量水平可以观察到稳定的生物学活性或临床获益，申请人可能不必要确定 MTD。此外，很多免疫细胞治疗产品受制备及运输等实际情况的限制，仅能达到特定的暴露量范围，临床试验中可能只能观察部分剂量水平的安全性特征，而无法确定 MTD。但须认识到，早期研究往往难以准确估计产品的有效推荐剂量，申请人需仔细评估早期研究未能确定 MTD 对后续试验的

影响。原则上确证性临床试验剂量不应超出探索性研究的剂量范围。

如果免疫细胞治疗产品拟与其他药物或治疗方法联合治疗，有必要通过探索性试验观察联合治疗的安全和耐受性，以及其他药物或治疗方法对免疫细胞治疗产品体内活性、增殖或存活、给药频率等的影响。

（2）体内活性评估

探索性试验的一个常见次要目的是对产品活性进行初步评估，例如，细胞在体内的增殖存活和生物分布（如药代动力学）、药效学活性（如产品回输后的细胞因子水平）、免疫原性、有效性如肿瘤缓解或其他类型的临床改善等，用以改善后续临床研究计划。

2、剂量探索和剂量递增

（1）起始剂量的估算

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。与小分子或生物大分子药物相比，免疫细胞治疗产品的非临床研究受到多种因素影响，例如动物模型的选择、免疫应答的种属差异等，对人体安全起始剂量的预测可能不如其他药物精确。如果有可用的动物实验或体外数据，可能有助于判断起始细胞剂量的风险水平。

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症），也有助于临床起始剂量的选择。

（2）免疫细胞治疗产品的剂量描述

很多免疫细胞治疗产品的细胞组成并非均一，往往包含多种类型的细胞，起主要治疗作用的可能是其中一种细胞类型，但不良反应可能受同一产品中其它类型细胞的影响。在描述免疫细胞治疗产品的剂量时，需要考虑产品的特定属性，例如细胞类型和来源（自体与同种异体来源等）、转导效率、单个细胞的载体平均拷贝数和细胞活力、效价和生物学活性等。

在尚无法明确不同细胞亚群对活性作用或不良反应的影响时，明确终产品中的细胞亚群和所占比例，并比较不同细胞亚群对临床结局的影响，可能有助于识别与产品安全性和有效性最相关的细胞亚群。当产品预期的活性成分可以明确时，申请人往往选择最能代表预期活性的特定细胞亚群来描述产品剂量，例如，很多导入外源基因的免疫细胞治疗产品中的载体阳性细胞数。在这种情况下，申请人还应描述载体阳性细胞数与其它细胞成分的比例，并分析转导效率对患者安全性及有效性的影响。

（3）剂量递增

在恶性肿瘤患者中开展早期探索性临床试验时，申请人经常选择3+3、改良毒性概率区间（mTPI）和贝叶斯最优区间（BOIN）等设计。对于首次开展人体临床研究的免疫细胞治疗产品，在选择剂量探索试验每个剂量组的样本量以及组间剂量增幅时，还应考虑非临床研究及类似产品的临床经验中剂量变化对受试者安全性和有效性

的影响。在开展除恶性肿瘤外其他适应症的临床研究时，每一剂量水平的受试者数量还应考虑不同适应症人群对风险的可接受程度，或者安全性的评价要求，可能需要通过更大的样本量提供更充分的安全性信息。此外，其他研究目的，如耐受性、制备可行性和药理学活性评估，也可能影响样本量或剂量增幅的选择。

免疫细胞治疗产品可能在受试者体内长期存活，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。因此，很多首次用于人体的免疫细胞治疗产品采用单次给药方案。但是，对于某些产品如治疗性细胞疫苗，当已有研究证据提示安全性风险较低且多次给药可能增加活性时，在早期试验中有可能采用多次给药的方式。

3、对照设计

早期探索性临床试验以观察安全性为主，对照设计的重要性不如确证性试验，但如果合并用药可能影响本品的不良反应观察，或者在早期探索性研究中初步观察产品活性，申请人可能有必要设置对照。当临床上对疾病进程的认识尚不充分，或入组受试者的疾病严重程度差异很大时，设置平行对照组对于评价试验产品的安全性或活性更加重要。

如果需要设置对照，对照品的选择可能考虑研究目的、疾病的进展程度和严重性、治疗选择等多重因素，例如，早期探索性研究采

用安慰剂或标准治疗对照可能有助于评价试验产品的安全性。

4、给药间隔

对于首次在人体中开展临床试验（first in human, FIH）的免疫细胞治疗产品，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。在 FIH 试验中，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。向同一剂量组内下一例受试者或下一个剂量组受试者给药前，应规定一定的随访问隔，以观察急性和亚急性不良事件。间隔期的选择一般基于非临床研究中急性或亚急性毒性的发生情况，细胞在体内的活性持续时间和/或既往类似产品在人体中的应用经验。

5、药代动力学（PK）和药效学（PD）研究

免疫细胞治疗产品的药代动力学特点与传统的小分子或生物大分子药物有明显差异，可能无法进行吸收、分布、代谢和排泄（ADME）等传统药代动力学评估。由于检测技术的快速发展，申请人应利用科学合理的药代动力学评估方法，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。如果一种方法不能完全反映细胞在体内的 PK 特性，建议申请人采用多种方法

监测细胞在体内的增殖和存活情况，例如，对于经过基因修饰的免疫细胞治疗产品如 CAR-T, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (qPCR) 和流式细胞术 (Flowcytometry) 进行 PK 分析，分别通过测定外源基因拷贝和 CAR+细胞数量的变化，有助于互相验证检测方法的可靠性，可以更全面的分析产品在体内的扩增和存活情况。

对于大多数免疫细胞治疗产品，可以通过细胞和/或体液免疫应答分析药效学活性。有多个特异性靶点的治疗产品，应分析其对每个靶点的作用活性。如果细胞经体外基因修饰，在体内分泌特定蛋白、多肽或其它活性成分，或敲除了特定基因的表达，也需要进行针对性的药效学分析，如检测特定蛋白的活性、持续时间和变化情况等等。

申请人可以基于总体临床研究规划考虑早期探索性研究的设计，在早期研究中纳入有助于未来产品研发的设计要素，例如，在 I 期临床试验中设置有效性或体内药效学观察指标，以收集有效性的初步证据。申请人有时会考虑将早期研究设计为 I 期和 II 期合并进行的 I/II 期试验，在剂量递增和推荐剂量明确后，进入扩展期，以推荐的剂量水平继续入组额外的患者，进一步观察免疫细胞治疗产品的疗效。如果采用该类设计，在试验方案中应明确从剂量递增阶段转到扩展阶段的原则和方法。

（三）确证性临床试验

与其它药物一样，免疫细胞治疗产品的确证性研究（或关键研究）的目的是确认探索性研究中初步提示的疗效和安全性，为注册提供关键的获益/风险评估证据。确证性研究的目标人群、主要和次要终点的选择、研究持续时间、样本量估计和统计学设计等应符合具体治疗领域的一般指南要求。

1、对照和设盲

良好的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）是确证性研究中优先推荐的设计方法，该研究方法可以消除受试者的基线差异、减少偏倚，有利于客观评价试验产品的治疗效果。对于某些适应症，可能缺少合适的对照药物，或伦理上不宜采用安慰剂作为对照药，可考虑与最佳支持性护理或治疗进行对照。

如果 RCT 设计不可行，申请人可能在确证性临床试验中采用单臂试验（single arm trial, SAT）。在这种情况下，申请人应解释无法开展 RCT 试验的理由并提供相应研究证据，并有必要利用回顾性数据、前瞻性真实世界研究、荟萃分析或流行病学调查等数据及探索性研究结果，对受试人群、主要终点和预期临床疗效等研究要素进行合理说明。

RCT 确证性试验应在可行的情况下尽量保持盲法。对于很多免疫

细胞治疗产品，由于研究者或医务人员参与细胞的采集并配合操作给药过程，可能难以对研究者设盲，这种情况下有必要采用其它方法降低试验的偏倚，例如对受试者设盲。如果盲法不可行，如 SAT，应设立不受研究者影响的独立审评委员会（independent review committee, IRC），对临床终点进行判读并作为主要终点的判定标准，或对研究者评估的结果进行敏感性分析。

2、疗效和安全性

在确证性临床试验中，针对适应症或目标人群选择合理的临床疗效终点是临床评价的基础，支持药物批准的临床试验终点通常应当是直接反映临床获益的指标，疗效指标的评价标准须与适应症相关的诊疗指南或临床共识保持一致。基于免疫细胞治疗产品的作用特点，可能考虑采用包含临床症状改善或生活质量提高的复合终点，或增加免疫相关的临床疗效评估方法，如实体肿瘤的缓解评估通常采用世界卫生组织（WHO）标准或实体瘤疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumors, RECIST），随着对免疫疗法作用特点的了解，免疫细胞治疗产品的临床试验中可能增加免疫治疗疗效评价标准（如实体瘤免疫疗效评价标准，immune response evaluation criteria in solid tumors, iRECIST）。任何未经验证的终点或替代终点应首先在探索性研究中获得验证，然后才能用于确证性临床试验。对于免疫细胞治疗产品，免疫反应相

关的指标可能有助于准确评估临床疗效，如特异性细胞或体液免疫应答、活性分析等，但免疫功能评价通常不作为支持上市的主要依据。

免疫细胞治疗产品可以在体内存活较长时间，并产生长期疗效。由于细胞来源和制备等因素的限制，很多产品的治疗次数有限。因此，确证性试验的临床终点还应关注疗效的持续时间。例如，在 CAR-T 治疗淋巴组织和造血系统恶性肿瘤的临床试验中，相对于最佳缓解率，在第三个月时的持续缓解率更能反应患者的长期获益。建议长期随访以获得缓解持续时间（DOR）、无进展生存时间（PFS）、总生存时间（OS）等反映该产品有效性持续时间的指标，以更好的了解产品特征和长期获益。

在确证性临床研究阶段应继续监测安全性风险，分析重要的已知和潜在的风险信息，包括迟发性不良事件（如致瘤性）的发生率、严重性和危险因素等，并有必要采取措施使风险最小化。安全性分析集应能够评价免疫细胞治疗产品的主要安全性风险。

如果临床试验过程中出现药学重大变更，应在确证性试验开始之前完成这些变更，并从临床角度评价药学变更对产品疗效和安全性的影响。

三、临床试验结束后研究

(一) 临床试验受试者的长期随访

由于免疫细胞治疗产品的长期存活及持久性作用，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、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。随访时间主要取决于免疫细胞治疗产品的风险水平、体内的存活和作用时间、疾病进程的认识等，应足以观察到可能由于产品特性、暴露性质等导致的受试者风险，并不应短于迟发不良事件的预期发生时间。

免疫细胞治疗产品的风险水平与多种因素有关，如细胞来源和类型、体内活性和存活时间、是否有外源基因表达、基因表达使用的载体类型以及是否存在基因组整合等。针对不同风险水平的免疫细胞治疗产品，随访持续时间的建议如下：

- 对于没有外源基因表达、且体外操作不改变细胞存活时间及分化潜能的免疫细胞治疗产品，长期随访的持续时间不应短于细胞在体内的自然存活时间，建议对受试者进行1年或以上的随访。

- 对于有外源基因表达、但不存在基因整合或基因重组风险，或载体的基因整合或重组风险较低的免疫细胞治疗产品，建议对受试者进行不少于 5 年的随访。
- 对于有外源基因表达、而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。

上述建议是基于现有科学认识，随着临床研究和应用数据的积累，以及对免疫细胞治疗产品了解的深入，可能会对随访时间的建议进行调整。

根据临床试验的研究计划和持续时间，长期随访可能作为临床试验的一部分，或者设计为一项单独研究，如果对长期监测有一个单独的研究方案，在受试者参加临床试验前，除获得受试者对于干预性临床试验的知情同意外，还应获得其对长期随访研究计划的知情同意。如果长期随访作为临床试验的一部分，随访时间可能超过主要终点或获益风险评估所需要的观察时间，这种情况下，通常无需在开始后续试验或提交上市申请之前完成长期随访。

儿童受试者可能因较为年幼而存在长期暴露，免疫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，较长期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。与成人相比，在儿童受试者中监测长期安全性和作用持续时间可能

更加困难，申请人在拟定长期随访计划时应予以妥善考虑。

（二）上市后研究或监测

免疫细胞产品的治疗方式和体内作用特征与传统小分子或生物大分子药物有较大区别，目前尚缺乏该类产品在人体中大规模应用的经验。由于临床试验的持续时间和受试者数量有限，上市后通过收集真实世界数据，有助于进一步观察产品的长期疗效，或暴露罕见的不良反应等。因此，申请人取得产品的上市许可后，可能有必要通过IV期试验、上市后观察性研究或重点监测等方式，收集真实世界中的有效性及安全性等信息，并通过药品定期安全性更新报告（PSUR）或药品再注册等途径与监管部门进行沟通。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）. 2017.
- [2] U.S. FDA, CBER. Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products. June 2015.
- [3] EMA/CAT. Draft guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. February, 2019.
- [4] Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized

- immunotherapy for human cancer. *Science* 2015;348:62-8.
- [5] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* 2016;127:3321-30.
- [6] Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Molecular therapy oncolytics* 2016;3:16011
- [7] Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood reviews* 2019;34:45-55.
- [8] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology* 2017;18:e143-e52.
- [9] Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England journal of medicine* 2018;378:449-59
- [10] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20:31-42.
- [11] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2019;380:45-56.
- [12] EMEA/CHMP/GTWP. Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products. November, 2009.
- [13] U.S. FDA, CBER. Long term follow-up after administration of human gene therapy products. January 2020