

**嵌合抗原受体 T 细胞治疗血液淋巴系统  
恶性肿瘤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  
2024 年 12 月**

# 目 录

一、概述.....	1
(一) 前言.....	1
(二) 目的和适用范围.....	2
二、临床试验设计中的考虑.....	3
(一) 试验人群.....	4
1. 受试者年龄.....	4
2. 受试者既往治疗.....	4
(二) 试验设计.....	7
1. 复发或难治性疾病患者中的临床试验.....	7
2. 更前线患者中的临床试验.....	8
(三) 桥接治疗.....	9
(四) 疗效终点.....	10
1. 总体缓解或持续缓解.....	12
2. 微小残留病.....	13
3. 无进展生存和无事件生存.....	14
4. 其他终点.....	15
三、安全性监测和风险管理.....	16
四、参考文献.....	19

# 嵌合抗原受体 T 细胞治疗血液淋巴系统恶性肿瘤临床 试验技术指导原则

## 一、概述

### （一）前言

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，利用病毒或非病毒等载体将 CAR 基因导入自体或异体 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 细胞产品输注到患者体内后，可与肿瘤细胞表面特异性抗原相结合而被激活，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。近年来，CAR-T 细胞产品在复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病（B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL）、复发或难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（B-cell Non-Hodgkin lymphoma, B-NHL）和复发或难治性多发性骨髓瘤（Multiple myeloma, MM）等血液淋巴系统恶性肿瘤中显示了较好的临床效果，已成为复发或难治性血液淋巴系统恶性肿瘤患者的治疗选择之一。

近年来，血液淋巴系统恶性肿瘤的临床诊疗进展迅速，

新的诊断和治疗方法不断应用于临床，CAR-T 细胞产品在血液淋巴系统恶性肿瘤患者中开展临床试验时，有必要根据临床诊疗共识的最新进展，制定科学可行的风险控制措施，确保受试者权益得到充分保障，并从早期探索性临床试验的剂量探索、研究人群到确证性临床试验设计、有效性终点、统计假设等方面，对试验方案和临床研发计划进行严格设计和合理规划，以准确评估研究产品的临床获益及风险。

为促进我国 CAR-T 细胞治疗血液淋巴系统恶性肿瘤的新药临床试验的规范开展，我中心对上述临床试验的共性问题进行了梳理和总结，以期与临床专家和研发企业在设计和开展临床试验方面达成共识。本指导原则中的研究建议可能随着 CAR-T 细胞产品研究和治疗经验的积累进一步完善。同时，也鼓励申办方或研究者在此基础上，结合具体产品的种类特征和研究进展，根据实际情况制定有利于探索产品有效性和安全性的临床试验方案。

## （二）目的和适用范围

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 CAR-T 细胞产品研发和注册申报的申办方，提供关于 CAR-T 细胞治疗血液淋巴系统恶性肿瘤的研究建议，内容不具有强制性。对于肿瘤治疗药物和免疫细胞治疗产品临床试验需要遵从的一般原则以及与中心其他指导原则重复的内容在本指导

原则中不再赘述。

本指导原则主要适用于利用患者自体细胞制备的 CAR-T 细胞产品，也可适用于利用异体供者细胞制备的异体或通用型 CAR-T 细胞产品，或者其他类型的基因修饰淋巴细胞产品如 CAR 自然杀伤细胞（Chimeric antigen receptor -Natural Killer cells, CAR-NK）或 T 细胞受体工程 T 细胞（Engineered T cell receptor-T cell, TCR-T）等。本指导原则适用的血液淋巴系统恶性肿瘤主要包括 B-ALL、B-NHL 和 MM 等肿瘤类型。不同产品类型或不同肿瘤分类人群开展临床试验的考虑可能存在差异，关于其他类型基因修饰淋巴细胞或肿瘤分类的具体考虑因素，建议根据具体情况与药审中心进行沟通。

## 二、临床试验设计中的考虑

CAR-T 细胞产品的早期探索性临床试验的研究目的是确定有效剂量范围、收集安全性、药代动力学/药效学（Pharmacokinetics/Pharmacodynamics, PK/PD）数据以及探索潜在临床疗效。而确证性临床试验的研究目的在于验证产品在特定人群中的有效性和安全性，为获得上市许可提供足够的证据。CAR-T 细胞治疗可能引起细胞因子释放综合征（Cytokine release syndrome, CRS）和免疫效应细胞相关神经毒性综合征（Immune effector cell-associated neurotoxicity

syndrome, ICANS) 等不良反应, 在某些情况下甚至可能危及患者生命。因此, 建议申办方结合 CAR-T 细胞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究计划。

## (一) 试验人群

### 1. 受试者年龄

血液淋巴系统恶性肿瘤可能发生在儿童至成年人的各年龄段, 儿童与成人患者在免疫表型、治疗方案以及临床预后等方面存在一定差异, 申办方可基于不同年龄患者的临床发病和治疗预后等方面的特点, 设计科学合理的试验方案, 在儿童/青少年或成人受试者中分别开展临床试验。

针对儿童/青少年人群的 CAR-T 细胞产品, 通常在临床试验开始前, 获得成人受试者的初步安全性和耐受性数据。如果申办方计划首先在儿童/青少年受试者中开展临床试验, 建议从前期研究基础、临床需求、临床方案和风险控制等方面提供充分依据, 以期潜在的临床获益大于风险。

### 2. 受试者既往治疗

CAR-T 细胞治疗血液淋巴系统恶性肿瘤的临床试验通常首先在经充分标准治疗失败且缺乏有效治疗手段的复发或难治性患者中开展。受试者既往接受的标准治疗和疾病复发或难治的定义应符合相应的临床诊疗规范要求, 并能反映当

前的临床实际治疗现状。建议在方案中明确对受试者既往治疗的相关要求及依据，临床试验中应对受试者既往接受的治疗过程进行充分评估。对于以下常见类型血液淋巴系统肿瘤的临床试验，受试者入组标准建议如下：

- 复发或难治性急性 B-ALL 通常包括首次缓解后 12 个月内复发；标准化疗方案 2 个周期未达到完全缓解的初次难治；一线或多线挽救化疗后未达到完全缓解或复发；自体或异基因造血干细胞移植后复发等。对于费城染色体阳性 (Ph+) 的受试者，参加临床试验前应至少接受过两种酪氨酸激酶抑制剂 (Tyrosine kinase inhibitors, TKI) 治疗。申办方可能根据 Ph+ 受试者 ABL 激酶区突变类型，调整对既往 TKI 类药物的治疗要求，例如伴 t315i 突变的 Ph+ ALL 患者对一、二代 TKI 类药物耐药，在缺乏有效的 TKI 类药物治疗的情况下，不要求患者必须接受至少两种 TKI 类药物治疗。
- 复发或难治性 B-NHL 的临床试验建议首先在二线或以上系统性治疗后复发或难治性患者中进行，系统性治疗通常必须包括免疫化疗和分子靶向治疗。
- 复发或难治性 MM 的临床试验建议首先在不符移植条件的患者中开展，随着蛋白酶体抑制剂 (Proteasome inhibitors, PI) 及免疫调节剂 (immunomodulatory drugs, IMiD) 等药物在临床的

广泛使用，我国多发性骨髓瘤患者的疗效和预后得到显著改善。由于 CAR-T 细胞治疗的安全性风险较高，建议在接受过包含 PI 和 IMiD 的三线或以上系统性治疗后复发或难治性患者中开展临床试验。抗 CD38 单抗药物进入临床应用后，MM 的临床治疗选择更加丰富，随着该类药物临床可及性的增加，为确保受试者在参加临床试验前得到充分治疗，建议申办方在既往治疗要求中纳入使用过抗 CD38 单抗。

CAR-T 细胞产品在复发或难治性患者人群中证明其临床获益风险优于现有治疗手段后，可以在更前线患者中开展临床试验，以获得更广泛的适用人群。例如，当临床试验数据显示 CAR-T 细胞产品在接受过二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者中的临床获益风险优于现有挽救治疗后，申办方可继续在一线免疫化疗难治或早期复发的患者中开展临床试验。在较前线肿瘤患者中开展临床试验时，受试者有多种标准治疗可供选择，治疗应答和预后还可能受年龄、肿瘤类型和负荷、基因突变、原发难治或复发等因素影响。申办方有必要在试验开始前，在目标人群中充分了解上述多种因素可能的影响，为制定合理的受试者筛选标准和临床试验设计提供依据。



## （二）试验设计

### 1. 复发或难治性疾病患者中的临床试验

CAR-T 细胞产品在经充分标准治疗失败且缺乏有效治疗手段的复发或难治性血液淋巴系统恶性肿瘤患者中开展临床试验时，确证性临床试验可采用单臂试验，以适应症人群可获得的最佳现有治疗（Best Available Treatment, BAT）手段的临床疗效作为 CAR-T 细胞产品的外部对照或至少应取得的目标效应。

当确证性临床试验为非随机对照试验，且统计学设计采用目标值法时，靶值（target）的设定可能根据探索性临床试验的研究结果、现有治疗手段的临床疗效等综合考虑。主要疗效指标的可信区间下限（例如 95%可信区间下限）建议参考现有治疗方法在目标适应症人群中的临床疗效进行设定，并提供目标值设定的临床依据和相关研究资料。

- 适应症人群可获得的现有治疗手段包括化疗、靶向治疗或免疫治疗等，也可能包括已上市同靶点或其他靶点细胞免疫治疗产品，例如，目前国内外已有靶向 CD19 的 CAR-T 细胞产品批准上市用于治疗 B-ALL 和 DLBCL，靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞产品批准上市用于治疗 MM，申办方在与已上市产品相同的适应症人群中开发同靶点或其他靶点（例如 CD22、CD20、GPC5D 等）的 CAR-T 细胞产品时，可能需要将已

上市 CAR-T 细胞产品观察到的临床疗效纳入目标效应的考虑范围。

- 申办方也可能在已上市 CAR-T 细胞产品治疗失败或不适合已上市 CAR-T 细胞产品的人群中开展临床试验，并基于该患者人群可获得的最佳现有治疗手段的临床疗效来确定目标效应。

CAR-T 细胞治疗可能导致受试者出现 CRS、ICANS 等严重不良反应，确证性临床试验在满足疗效评估的前提下，还可能需确保相对充分的治疗暴露，结合安全性数据的汇总分析，以评估 CAR-T 细胞产品在受试者中的安全性风险。

## 2. 更前线患者中的临床试验

CAR-T 细胞产品在缺乏有效治疗手段的复发或难治性患者人群中证明其临床获益风险优于现有治疗手段后，可以在更前线患者中开展临床试验。更前线患者通常有临床疗效明确的标准治疗（Standard of care, SOC）可供选择，CAR-T 细胞产品在该人群中开展临床试验时，有必要采用随机对照设计，以证明 CAR-T 细胞产品相对于标准治疗的临床优势。

对照组 SOC 选择应符合临床诊疗指南中的相应推荐。例如，在未经充分 SOC 治疗的复发或难治性多发性骨髓瘤患者中，选择受试者尚未使用的标准联合治疗方案或尚未耐药的方案；或在一线免疫化疗难治或复发的 B-NHL 受试者中，选择免疫化疗后根据受试者情况序贯或不序贯自体造血干

细胞移植等。当临床诊疗指南中推荐多种 SOC 选择时，申办方可能基于国内批准情况和临床可及性等因素考虑，可与药审中心就具体治疗方案的选择进行沟通。

申办方可能需要根据 CAR-T 细胞产品的作用特点，综合考虑实际临床需求和目标人群的治疗选择，设计合理的试验方法以利于临床应用。例如，在一线免疫化疗难治或复发的 B-NHL 受试者中，受试者可能在接受挽救免疫化疗后随机分组，接受 CAR-T 细胞治疗或自体造血干细胞移植；或者在随机分组后试验组接受 CAR-T 细胞治疗，对照组接受挽救免疫化疗并根据是否应答序贯或不序贯自体造血干细胞移植。

此外，为使受试者参加临床试验的获益最大化，对照组受试者出现疾病进展后也可考虑给予 CAR-T 细胞治疗。

### （三）桥接治疗

受试者在等待 CAR-T 细胞产品生产的过程中可能会接受桥接治疗，以控制 CAR-T 细胞产品制备期内出现的疾病进展，或者降低肿瘤负荷，减少受试者接受 CAR-T 细胞治疗的风险。受试者接受桥接治疗可能增加 CAR-T 细胞产品疗效分析的复杂性，很难准确评估肿瘤治疗反应是由 CAR-T 细胞治疗还是桥接治疗产生，或是由于两者的协同作用。因此，桥接治疗与白细胞单采和淋巴细胞清除预处理之间，有必要设置合理的洗脱期，并在受试者接受清淋预处理前再次评估肿瘤基线情况。

不同桥接治疗方案可能在疗效和安全性、治疗周期和作用持续时间、对造血和免疫功能的影响等方面存在差异。例如，部分化疗药物如烷化剂等会导致血细胞下降等不良反应，可能增加感染风险，并对单采白细胞质量、清淋预处理以及后续 CAR-T 细胞产品在体内的激活和扩增等产生影响；而另一方面，来那度胺等 IMiDs 可能通过对 T 细胞的刺激和激活作用，与 CAR-T 细胞治疗发挥协同作用。因此，如果受试者在临床试验过程中需要接受桥接治疗，申办方可能需要明确桥接治疗的适用情形，并采用合理的桥接治疗方案，以降低桥接治疗对 CAR-T 细胞治疗疗效评估的影响，并在结果评估时基于受试者接受的桥接治疗进行分层分析。

此外，与 CAR-T 细胞产品同靶点的治疗药物，例如 B-ALL 或 NHL 患者在接受靶向 CD19 CAR-T 细胞治疗前，接受其他靶向 CD19 的药物可能影响后续 CAR-T 细胞产品发挥治疗作用，在有其他治疗药物可供选择的情况下，桥接治疗中可能需要避免使用相同靶点的治疗药物。

#### （四）疗效终点

CAR-T 细胞治疗血液淋巴系统恶性肿瘤的疗效评价中，总生存期（Overall Survival, OS）是最具有临床意义的终点指标，不仅可以反映疗效持续情况，还可以评估治疗相关毒性导致的非复发死亡（Non-relapse mortality, NRM）。由于 CAR-T 细胞治疗可能引起 CRS、ICANS、感染等严重不良事件，

治疗相关的安全性风险较高，观察 NRM 对于综合评估其临床获益尤为重要。

在受试人群生存时间较长或后续治疗干预复杂的情况下，CAR-T 细胞治疗产生的生存获益可能需要较长时间、较多资源来评估。申办方可能会根据受试人群的疾病特征和诊疗现状，选择合适的替代终点来预测受试者的临床获益。替代终点包括基于肿瘤评估的总体缓解率（Overall response rate, ORR）及相关的完全缓解（Complete response, CR）、部分缓解（Partical response, PR）、疾病控制率（Disease control rate, DCR）等；结合肿瘤评估和持续应答的无进展生存时间（Progression-free survival, PFS）及相关的无病生存时间（Disease-free survival time, DFS）、无事件生存时间（Event-free survival time, EFS）、应答持续时间（Duration of response, DOR）等；以及基于细胞评估的微小残留病（Minimal residual disease, MRD）等。上述疗效终点的具体定义可参考在国内临床诊疗指南和其他相关指导原则等。本指导原则主要讨论在血液淋巴系统恶性肿瘤中评估 CAR-T 细胞治疗的临床疗效时，建议关注的内容。

如果申办方在确证性临床试验中采用替代终点作为主要疗效终点，可能需要基于 CAR-T 细胞产品的给药和体内作用特点、替代终点与临床获益的生物学关系或流行病学相关性等确定合适的终点指标。

## 1. 总体缓解或持续缓解

目前，在标准治疗失败、缺乏有效治疗手段的血液淋巴系统恶性肿瘤患者中开展的临床试验，国内外通常采用基于 ORR 作为疗效评价的替代指标，国际学术组织也明确了相应的缓解评价标准，如基于国际骨髓瘤工作组（International Myeloma Working Group, IMWG）标准评价多发性骨髓瘤的治疗效果、基于 Lugano 2014 标准评价淋巴瘤的治疗效果、以及基于骨髓和外周血原始细胞计数和造血功能评价急性淋巴细胞白血病的疗效等，申办方可能基于上述标准评估 CAR-T 细胞治疗血液淋巴系统恶性肿瘤的缓解情况。

不同类型血液淋巴系统恶性肿瘤的进展和临床预后差异较大，不同深度的肿瘤缓解与受试者生存获益的相关性可能也存在差异。申办方可能需要通过临床试验、荟萃分析、流行病学调查等方法，评估具体肿瘤类型中不同缓解深度与生存获益的相关性，优先选择与生存获益相关性最高的缓解类型作为主要终点。

CAR-T 细胞产品在体内存活和发挥作用的时间较长，且大多数 CAR-T 细胞产品的给药次数有限，较难以通过持续给药维持治疗作用，因此，CAR-T 细胞治疗后的缓解持续情况是评估其临床获益的重要指标。为了在 CAR-T 细胞产品的临床试验中评估肿瘤缓解持续情况，申办方可以将预定随访时间点的疗效评估结果作为主要疗效终点，随访时间点以

前复发的患者不视为对 CAR-T 细胞治疗的有效应答。例如，将受试者接受 CAR-T 细胞治疗后不短于三个月时的肿瘤缓解作为复发或难治性急性 B 淋巴细胞白血病、侵袭性 B 细胞淋巴瘤和多发性骨髓瘤等临床试验的主要终点。申办方也可以考虑采用其他能反映患者缓解及其持续情况的指标作为主要疗效终点，以证明 CAR-T 细胞产品相对于现有治疗药物的临床优势。

## 2. 微小残留病

长期持续缓解是 CAR-T 细胞治疗的目标。近年来，MRD 在 B-ALL、MM 等血液淋巴系统恶性肿瘤中的疗效评估和预后价值得到越来越多的研究支持，在 CAR-T 细胞治疗的疗效评估和监测中可能具有重要价值。基于 MRD 的疗效终点包括 MRD 阴性率、持续 MRD 阴性以及 MRD 阴性持续时间等。

如申办方拟将 MRD 作为评估 CAR-T 细胞治疗临床疗效的替代终点，一方面可能需要提供充分的流行病学证据支持其在目标适应症人群中对临床生存获益的预测价值和相对于现有替代终点的优势；另一方面可能需要通过临床试验证明 CAR-T 细胞治疗产生的 MRD 应答能够转化为目标适应症人群的生存获益。此外，不同试验或研究中心 MRD 的检测方法、阈值等可能存在差异，肿瘤在骨髓内的局灶性分布、骨髓采样时血液稀释等因素也可能对检测结果的稳定性产

生影响。因此，申办方提供相关支持性研究结果时，建议同时提供 MRD 检测计划的完整信息和方法学验证数据。

### 3. 无进展生存和无事件生存

CAR-T 细胞产品在较前线受试者中开展临床试验时，治疗失败后可能交叉接受 CAR-T 细胞或者其他后续治疗，这些因素可能使受试者的 OS 难以观察，或需要很长时间的观察，延缓患者获得有效的治疗，因此，申办方可能将 PFS 或 EFS 等作为观察临床获益的主要疗效终点。

PFS 通常定义为从随机化到受试者出现疾病进展或死亡的时间。申办方在不符合移植条件的血液淋巴系统恶性肿瘤患者中比较 CAR-T 细胞治疗与标准免疫化疗方案的临床疗效时，如果观察生存获益需要的时间较长或者后续治疗对生存获益有较大影响，推荐将 PFS 作为临床试验的主要疗效终点。

申办方在具备移植条件的血液淋巴系统恶性肿瘤患者中开展临床试验时，例如在复发或难治性 B-NHL 患者中比较 CAR-T 细胞治疗与标准免疫化疗序贯或不序贯造血干细胞移植，申办方可能将 EFS 作为临床试验的主要疗效终点，将疾病进展、死亡、以及治疗无应答或开始新的抗肿瘤治疗等事件纳入疗效评估范围，更全面地反映 CAR-T 细胞治疗相对与受试者可能接受的其他治疗的临床优势。EFS 的事件范围和评价时间可能基于临床试验的设计、CAR-T 细胞产品体



内作用特点等因素具体考虑。例如，受试者接受 CAR-T 细胞或 SOC 治疗后产生疗效可能需要一段时间，申办方可能根据 CAR-T 细胞治疗或 SOC 产生疗效的规律，从分组后特定时间开始记录终点事件，以更准确地评估疗效。

如果治疗相关毒性等原因导致的非复发或疾病进展死亡风险较高时，基于 PFS 或 EFS 的临床获益评估可能产生偏倚，申办方应在临床试验期间以及后续随访中密切关注受试者出现的不良事件，评估与治疗的相关性并深入分析 CAR-T 细胞治疗相关毒性是否对 OS 产生不利影响，以充分评估 CAR-T 细胞治疗的临床获益。

肿瘤缓解和微小残留病的评估依赖影像学、细胞学和分子遗传性等检查，疗效判断受评估者经验和检测方法可靠性等因素影响，PFS 和 EFS 事件的评估也可能受评估者主观因素影响；此外，CAR-T 细胞产品的临床试验通常很难对研究者和受试者设盲，为了降低研究者评估疗效时的偏倚，申办方应设置独立评审委员会（Independent Review Committee, IRC）或中心实验室对相关疗效终点进行评估或验证，以保证疗效评估结果的客观性和准确性。

#### 4. 其他终点

部分类型的血液淋巴系统恶性肿瘤如复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病患者，可能在接受 CAR-T 细胞治疗后接受造血干细胞移植（Hematopoietic Stem Cell

Transplantation, HSCT) 以期获得长期缓解, 申办方可能将 CAR-T 细胞治疗作为移植前的桥接治疗, 开展使患者可以接受 HSCT 为目的的临床试验。申办方可以采用合理的研究终点以科学评估上述研究目标, 并就相关临床试验设计与中心沟通。

### 三、安全性监测和风险管理

CAR-T 细胞治疗可能导致 CRS、ICANS、肿瘤溶解综合征 (Tumor Lysis Syndrome, TLS)、巨噬细胞活化综合征 (Macrophage Activation Syndrome, MAS) 等不良反应。在血液淋巴系统恶性肿瘤患者中, CAR-T 细胞治疗及相关预处理导致的血细胞下降等不良反应可能进一步加重患者的感染和出血等风险, 甚至产生危及生命的严重不良事件。同时, CAR-T 细胞治疗可能产生的继发肿瘤风险也受到各界高度关注。因此, 安全性风险管理是衡量 CAR-T 细胞产品临床试验设计和实施能力最关键的考虑因素之一。

CAR-T 细胞产品的安全性监测应贯穿于产品制备使用的全过程, 将 CAR-T 细胞治疗相关的白细胞单采、清淋预处理等相关不良事件纳入安全性监测和风险控制范围。申办方应结合 CAR-T 细胞的产品特点, 针对临床试验中可能出现的安全风险, 如 CRS、ICANS、严重感染、MAS、延迟的血细胞减少、低丙种球蛋白血症等安全性风险, 同时参考国内外

已经形成的临床共识制定科学、全面以及可操作的风险管理计划，对具体风险的预防、识别、诊断、处理和预后随访等进行详细描述。

考虑到 CAR-T 细胞治疗具有较高的安全性风险，对研究者的临床经验和技术水平要求较高，并需要保证急救药物的储备有重症监护室 (ICU) 等相关科室的配合支持，并对研究者进行有效和规范的培训。建议申办方选择有 CAR-T 细胞治疗相关不良事件诊断和处置能力的医疗机构和研究者开展临床试验。为了确保安全性监测，申办方可考虑成立由多专业富有经验的成员组成的安全性评估小组，讨论临床试验中受试者安全性问题，为申办方提供决策的建议。

申办方应高度重视 CAR-T 细胞治疗可能导致的继发肿瘤风险，在临床试验的随访过程中持续监测克隆形成和继发肿瘤风险。如果在接受 CAR-T 细胞治疗的受试者中观察到继发性 T 细胞肿瘤，建议申办方通过对受试者出现继发肿瘤前后 T 细胞的分子遗传学分析、突变负荷检测等方法，在个体水平评估 CAR-T 细胞治疗与继发肿瘤的相关性；在群体水平评估受试者接受 CAR-T 细胞治疗后出现继发性 T 细胞肿瘤的风险是否高于自发风险。如果个体水平检测无法排除继发性 T 细胞肿瘤与 CAR-T 细胞产品的相关性，或者在群体水平观察到继发性 T 细胞肿瘤发生风险显著升高，可能提示 CAR-T 细胞产品存在继发性 T 细胞肿瘤风险，申办方应

开展更加严格的随访监测，并在 CAR-T 细胞产品说明书中强化相关风险提示。

#### 四、参考文献

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心，免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行），2021
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心，抗肿瘤药物临床试验技术指导原则，2012
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心，抗肿瘤药物临床试验终点技术指导原则. 2012.
- [4] 中国临床肿瘤学会，CAR-T 细胞治疗恶性血液病指南. 2024.
- [5] 中国临床肿瘤学会，淋巴瘤诊疗指南. 2023.
- [6] 中国临床肿瘤学会，恶性血液病诊疗指南. 2023.
- [7] 中国临床肿瘤学会，儿童及青少年白血病诊疗指南. 2023.
- [8] 中国临床肿瘤学会，儿童及青少年淋巴瘤诊疗指南. 2023.
- [9] 中国临床肿瘤学会，CAR-T 细胞治疗恶性血液病及免疫靶向治疗相关感染管理指南. 2023.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心，急性淋巴细胞白血病药物临床试验中检测微小残留病的技术指导原则. 2020.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心，多发性骨髓瘤药物临床试验中应用微小残留病的技术指导原则. 2020.
- [12] FDA. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment[EB/OL] (2020/1/24)  
[https://www.fda.gov/drugs/media/134605/download.](https://www.fda.gov/drugs/media/134605/download)

[13] 中华医学会血液学分会实验诊断学组. 急性淋巴细胞白血病微小残留病检测与临床解读中国专家共识（2023年版）[J]. 中华血液学杂志,2023,44(4):267-275. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.04.002.

[14] 中华医学会血液学分会实验诊断学组,中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组. 多发性骨髓瘤应用二代测序监测微小残留病的实验室标准化技术规范专家共识（2021年版）[J]. 中华血液学杂志,2021,42(12):974-977. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.12.002.