

细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流技术指导原则

(2023年12月)

一、概述

(一)前言

近年来,随着细胞和基因治疗相关科学理论、技术手段、临床医疗实践的不断进展,以及监管政策的逐渐完善,细胞和基因治疗产品的临床研发获得快速蓬勃发展。目前,在全球范围内已有多款、多种类型的细胞和基因治疗产品获批上市,国内也有治疗恶性血液肿瘤的嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor modified T cells, CAR-T)产品上市,多款治疗不同适应证的细胞和基因治疗产品进入上市申报阶段或关键/确证性临床研究阶段,还有更多的各种类型的细胞和基因治疗产品正处于早期/探索性临床试验阶段或计划申请注册临床试验阶段。因此,此类产品的临床相关沟通交流也与日俱增。

细胞和基因治疗产品不同于传统小分子或生物大分子药物,产品的设计和制备工艺可能涉及细胞的采集、体外培养扩增、分离纯化、活化,或载体选择、基因修饰、基因编辑等复杂操作,且常随着相关研究理论和技术的发展而进行迭代和更新。

细胞和基因治疗产品自身的个性化和特殊性决定了其作用机制、体内行为、治疗效果及其不良反应具有其各自不同的特点。细胞和基因治疗产品新技术的应用,一定程度上拓宽了治疗新思路,提供了新的治疗策略,但其产品设计和制备的复杂性,也可能增加潜在的安全性风险等。为了探索此类产品的最优开发路径,并对已知和潜在风险做出充分评估和管理,有必要根据不同的产品特点制定各自的临床研发计划、临床试验方案以及风险管理计划等。上述临床研究资料由于细胞和基因治疗产品自身的特点而具有一定的特殊性,申请人在开展临床试验前以及临床试验期间都需关注产品特征、临床定位、适用人群、给药方案、试验设计等临床研究的关键因素。本指导原则主要是针对上述因素以及在不同阶段沟通交流中关注内容的一般考虑。对于药物临床试验需要遵从的一般原则以及与其他指导原则的重复内容在本指导原则中不再赘述。

(二)目的和适用范围

本指导原则适用于按照《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等进行研发和注册申报的具备细胞和基因治疗属性的产品。本指导原则涉及的细胞和基因治疗产品主要包括人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品、免疫细胞治疗产品、基因治疗产品等。

本指导原则旨在为细胞和基因治疗产品临床研发过程中沟通交流的资料准备和临床研发要素考虑等提供建议,以期提高沟通交流效率,助力细胞和基因治疗产品的临床研发能顺利推进。

本指导原则是对细胞和基因治疗产品临床方面沟通交流相关技术问题的建议和推荐,不具有强制性的法律约束力。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知。随着细胞和基因治疗产品研发的深入和经验积累,以及政策的更新,本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。建议申请人及时与药审中心就细胞和基因治疗临床研究的具体设计和细节进行沟通。

二、沟通交流的关注内容

(一)主要研发节点沟通交流的目的

1. 临床试验申请前沟通交流

细胞和基因治疗产品首次临床试验申请前,申请人原则上应向药审中心提出沟通交流申请,以讨论和解决首次递交临床试验申请前的重大技术问题,并在确保受试者安全的基础上,确定临床试验申请资料的完整性、实施临床试验的可行性。

2. 关键/确证性临床试验启动前沟通交流

关键/确证性临床试验前的沟通交流,主要探讨现有研究数据是否充分支持拟开展的关键/确证性临床试验,并对关键/确证性临床试验方案等进行讨论。申请人还可针对申报上市计划/策略进行初步介绍。

3. 上市许可申请前沟通交流

根据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》相关规定,治疗用生物制品上市许可申请前,申请人原则上应向药审中心提出沟通交流申请,主要探讨

现有研究数据是否满足药品上市许可的技术要求。申请附条件批准和/或适用优先审评审批程序的,应与药审中心沟通交流确认后,方可向国家药品监督管理局递交药品上市许可申请。拟申请附条件批准上市的,药品上市许可申请递交前,申请人应当讨论附条件批准上市的条件和上市后继续完成的研究工作等。

(二)沟通交流的重点项目

1. 立题依据

一般包括:产品的设计原理、作用机制、目标适应证概述及产品在目标适应证中的潜在临床优势和临床定位。立题依据的分析和阐述一般在提交临床试验申请前的沟通交流时提交,并在产品研发过程中对产品临床定位和临床优势等不断进行完善。

1.1 产品的设计原理和治疗的作用机制

由于细胞和基因治疗产品制备、生产和治疗方式等多涉及新原理、新技术,且目前此类产品基本都属于创新药,不同类型产品之间设计原理和治疗机制差异很大,同类产品之间也存在差异,对产品的设计原理和治疗的作用机制进行详尽的说明有利于解释其治疗特点和优势等。申请人在提交临床试验申请前的沟通交流时,要对产品的设计原理、治疗的作用机制做出较为详尽的介绍和说明,提交相应的药理学与非临床研究结果或进展,确保该产品在设计、制备等方面可为将来的临床试验提供具有较为可靠的安全性和有效性基础。

1.2 目标适应证概述及产品在目标适应证中的潜在临床优势和临床定位

立题依据的阐述还需要在充分了解目标适应证的基础上,对所申请适应证的现有治疗手段进行总结,明确临床需求,确定产品的临床定位。目标适应证的概述可包括,但不限于:疾病的定义、发病机制、流行病学概况(例如:地区分布、时间分布、人群分布);疾病的分型/分期、常用的诊断和疗效评价的标准和方法、现有标准治疗手段及尚未满足的临床需求等。

在提交临床试验申请前的沟通交流时,还建议对国内外同类产品与本品拟定研究相关的研究应用进展进行概括总结,在对现有治疗和同类产品了解的基础上,分析产品的特点和潜在优势,初步确定临床定位。随着产品临床研究的开展,通过对研究人群进行亚组分析和敏感性分析等,可能收集到更多关于目标人群用药安全性和有效性信息,故申请人

可在关键/确证性临床试验启动前沟通交流中讨论关于细化适应证人群相关问题。

2. 临床研发计划和临床试验方案

申请人在临床试验申请前沟通交流时应制定并提交临床研发计划和临床试验方案,有助于增进监管机构对申请人提出的针对临床研发计划和临床试验方案相关具体问题的理解,从而促进充分沟通。在关键/确证性临床试验启动前沟通交流时,申请人应根据已完成临床试验的数据及其分析,科学设计拟开展的关键/确证性临床试验方案,并提交详尽、可行的方案。

2.1 基本内容

临床研发计划通常基于非临床研究结果,综合考虑产品自身特点,可参考同类产品研发进展而制定。可包括,但不限于:产品概述、总体研发计划。总体研发计划至少需包括拟定适应证、临床前评估、临床评估(如适用)、各阶段研究设计及方案概要、项目时间表等内容。临床试验方案需科学合理、内容完整、并具有可行性。至少包括试验题目(方案编号、版本号、版本日期)、研究目的、试验设计、试验人群(入、排标准)、给药设计、样本量、试验终点、试验流程等重要内容。

2.2 临床试验方案的关键因素

临床试验方案的设计需与产品的立题及其临床定位相统一,例如:试验人群的选择和试验的设计需满足研究目的,研究终点指标的选择能体现试验人群的临床需求和产品的特点和/或优势。

一般在早期探索性临床试验中的主要研究目的是探索产品安全性,则主要终点指标设置为安全性观察指标等。考虑到有些类型的细胞和基因治疗产品安全性风险尚未明确,特别是基因编辑的细胞和基因编辑产品。因此,在临床试验申请前沟通交流时,建议申请人关注临床试验方案中安全性观察指标以及剂量探索时的剂量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT)定义等问题。DLT 定义建议从产品自身设计出发,综合考虑产品特点,科学制定,参考国内外同类产品开发经验,不要照搬照抄其他品种。细胞和基因治疗产品剂量探索相关内容,可参考《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》《免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》《人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品临床试验技术指导原则(试行)》《溶瘤病毒类药物临床试验设计指导原则》《基因治疗血友病临床试验设计技术指导原则》等。

针对病因治疗的细胞和基因治疗产品,作用机制不同于传统治疗,在有效性评价时,需注意有效性终点指标需同时体现临床获益和对因治疗的临床优势。建议在早期探索性临床试验中对有效性评价指标进行充分探索,为后期临床试验选择合适的有效性终点提供依据。

申请人需根据产品的临床定位,选择合适的试验人群和试验设计。例如:当产品的临床定位是解决肿瘤复发后缺乏有效治疗手段,一般入组经充分标准治疗后的末线肿瘤患者,临床试验设计可考虑选择使用单臂/随机对照;如果拟入组试验人群有标准治疗,则可根据现有诊疗指南,明确既往治疗情况,也可参考相同适应证的药物的临床试验,制定入排标准,并且采用与标准治疗平行对照的随机、盲法(如适用)试验。

临床试验方案的入排标准要明确具体,例如:设置针对基因治疗载体的中和抗体的阈值;根据适应证的诊疗现状明确既往治疗的线数,以及每线治疗经充分治疗的含义等。目前对某种治疗“充分治疗”的定义,一般需包括足够(完整)的治疗周期,或无法完成完整治疗周期的原因,例如:患者对治疗产生的毒性反应“不耐受”,且该“不耐受”的判断需有客观指标的支持。

给药方案主要包括给药途径、给药剂量、给药间隔、给药次数和给药周期等。细胞和基因治疗产品由于其产品类型的特殊性,非临床研究为给药方案提供的参考可能有一定的局限性,申请人可在非临床研究的基础上,参考同类产品已完成的及/或正在进行已有初步数据的临床研究,科学、审慎地制定给药方案。

关键/确证性临床试验启动前沟通交流时提交的临床试验方案,需在探索性临床试验的基础上,进一步明确拟确证的适应证人群特征、细化关键入选标准和排除标准、选择合适的给药方案、明确或根据研究需要调整主要/次要疗效终点、安全性信息的关注点,并根据研究目的明确统计假设、以及与细胞和基因治疗产品相关的终止、暂停、补救治疗等常见的伴发事件及相应的处理策略等内容。

在此阶段,申请人不仅需关注有效性终点指标的选择,还需明确有效性评价的标准以及对评价者的要求,根据不同疾病疗效评价标准的要求,在方案中明确有效性评价的时间点以及对有效性评价确认的相关要求(如适用)。

为进一步明确临床定位,在关键/确证性临床试

验方案中,申请人需审慎考虑并选择合适的临床试验设计。如果开展随机、盲法(如适用)、对照试验,需重点考虑对照药的选择以及统计假设的设置,对照药的选择需符合产品的拟定临床定位和适应证当前的诊疗现状。在一些新型细胞和基因治疗产品的临床研发过程中,由于产品可能存在较高的安全性风险,如果在关键/确证性临床试验时选择单臂试验设计,为了保证这些细胞和基因治疗产品的单臂试验能够提供上市所需的安全性和有效性数据,申请人需在关键/确证性临床试验方案中提供针对疗效评估的统计学假设并明确试验所需病例数。单臂试验中的目标值设定需有足够的依据;试验所需病例数在满足统计假设计算值的基础上,还需考虑有足够的病例完成安全性风险的评估。

3. 风险管理计划

风险管理计划一般需包括药物警戒活动计划和风险控制措施。申请人应在遵守我国药品管理的相关法律法规等的同时,参考国际人用药品注册技术协调会(International Conference on Harmonization, ICH)和我国药品监管机构发布的相关技术指导原则完成产品的药物警戒活动计划。在批准临床试验前,由于产品可能尚无临床应用的安全性数据,申请人更需充分分析已完成的非临床研究数据,并参考同类产品已发现的安全性风险,基于产品特性,形成较为详实的药物安全性概述和风险控制措施。在临床试验申请前沟通交流阶段,还需注意完善对临床风险管理计划的修订机制,以便在获得临床试验数据时能及时、有效地完善临床风险管理计划。在关键/确证性临床试验启动前沟通交流和上市申请前沟通交流时,申请人需提交根据临床试验结果完善的临床试验风险管理计划和/或基于临床试验安全性总结制定的上市后风险管理计划。风险管理计划是动态完善的过程,随着临床研发的推进,安全性概貌逐渐清晰。

4. 已完成临床试验的总结

在关键/确证性临床试验前的沟通交流时,申请人需对已完成的临床试验进行简要总结,并分析该阶段临床试验的结果是否达到整体研发计划中拟定的目标,并对产品的获益-风险进行初步评估,分析并阐述现有数据是否以及如何支持开展关键/确证性临床试验。可通过总结分析已完成临床试验的数据,对前期试验方案中给药方案的安全性和有效性进行评估,以得出剂量-安全及剂量-效应关系信息。申请人还可对前期临床试验中受试者的人群特征(例如:

年龄、性别、职业、种族或民族、婚姻状况等)及其安全性和/或有效性进行分析,以总结出接受治疗后获益-风险比较高的人群。此类分析将为进一步确认产品的最佳给药方案以及适应证人群提供参考。另外,在对前期临床试验结果进行总结的过程中,申请人可关注前期初步设计的疗效评估指标是否能体现患者的临床获益,以及受试者接受治疗后在哪些疗效评估指标中的获益较为显著。

在上市许可申请前的沟通交流时,申请人需提交关键/确证性临床试验的临床试验初步总结,以及临床试验方案及其修订历史、修订原因,统计分析计划等,并关注关键/确证性临床试验的执行情况是否符合临床试验通知书相关内容(如适用)以及关键/确证性试验前沟通交流达成的共识,重点关注包括,但不限于:入选人群是否与关键/确证性试验前沟通交流时的共识一致,特别是疾病类型、既往治疗情况等方面;实际筛选和入组的受试者符合入排标准的详情;受试者筛选失败或出组详情,需提供详细信息以防止出现挑选受试者的情况;统计分析数据集的划分是否合理;有效性和安全性数据集病例数是否达到关键性试验前沟通交流时的共识数量;计入有效性数据集的受试者是否完成有效性终点的评估;疗效评估标准的合理性,以及与关键/确证性试验前沟通交流的差异;敏感性分析是否充分合理;安全性数据的收集和总结是否合理合规;对严重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)、重点关注的不良事件、死亡事件等进行充分的分析说明;对新发现安全性风险进行分析说明等。

5. 其他

在提出细胞和基因治疗产品临床相关沟通交流申请时,由于产品特殊性,其药理学和非临床研究数据如果涉及产品安全性、临床安全性风险和风险控制等方面内容,也需提供相关资料。

在关键/确证性临床试验前沟通交流时,申请人可简要介绍产品的上市申报计划/策略。根据不同的申报计划/策略,关键/确证性临床试验的关键因素设计可能不同。例如:拟申请完全批准上市或附条件批准上市时,关键/确证性临床试验中统计分析计划和终点指标及随访时间的选择可有不同的考虑。

(三)不同细胞和基因治疗产品沟通交流的特殊考虑

1. 人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品

人源性干细胞衍生细胞治疗产品指由人源性干

细胞(包括人胚胎干细胞、成体干细胞和诱导多能干细胞)诱导分化,或成熟体细胞转分化获得的细胞治疗产品。人源性干细胞及其衍生细胞治疗产品(以下简称干细胞相关产品)的细胞来源多样,在临床试验申请前沟通交流时,申请人需详细介绍干细胞产品的来源、制备等信息,并分析产品的伦理风险,是否支持开展人体临床试验。对于已按《干细胞临床研究管理办法(试行)》要求开展了备案的干细胞临床研究,并拟用于药品注册申报,需在临床试验申请前沟通交流时提交备案研究设计、方案和结果,并说明备案研究对后续研发规划和临床试验方案等临床试验关键要素制定的支持依据。

由于目前干细胞相关产品的治疗机制可能依赖细胞分布、定植、增殖、分泌等功能,所针对的适应证大多数是非危及生命疾病,临床上主要以缓解症状、延缓病情为治疗目的,因此在试验设计时,需考虑并及时与药审中心沟通临床试验中的一些关键因素,例如:根据临床定位选择单药或在现有治疗的基础上加载给药;是否以及在哪个试验阶段设置对照组;对照药的选择;不同试验阶段临床终点的选择等。

干细胞相关产品可能存在基因修饰。目前针对干细胞的基因修饰主要目的包括改善其扩增及分化能力和降低免疫排斥反应等;此外,也有利用基因编辑工具将外源目的基因整合到干细胞基因组,治疗基因功能缺失的遗传病(如先天性免疫缺陷)和血液疾病等。此类经基因编辑改造后的干细胞相关产品可能会提高治疗效果并扩展干细胞治疗疾病的范围。例如:目前在研产品,有的是修复白介素2受体 γ 链(interleukin 2 receptor subunit gamma chain, IL2RG)基因的造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs),以期治疗X-连锁重症联合免疫缺陷病;有的为了增强患者对人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的抵抗能力,研究者敲除HSCs的CC趋化因子受体5(C-C motif chemokine receptor 5, CCR5)基因;有的敲除HSCs的BCL11转录因子A(B-cell lymphoma/leukemia 11A, BCL11A)基因激活 γ 珠蛋白表达,拟用于治疗镰状细胞贫血和 β 地中海贫血。针对此类产品的临床研发计划、临床试验方案提出沟通交流时,需额外考虑到基因修饰可能会增加致癌性、扩增或外源基因表达不可控等安全性风险。

2. 免疫细胞治疗产品

免疫细胞治疗产品是指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,通过调整

机体免疫功能,从而达到控制疾病的细胞治疗产品。目前免疫细胞治疗产品涉及的细胞类型主要包括:T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cells, NK)、树突状细胞(dendritic cells, DC)等。

免疫细胞治疗产品的目前主要来源是成体免疫细胞,不同的细胞类型、在体外制备时所接受操作的复杂性、以及细胞在体内存续特征和作用机制的多样性,都会影响临床应用的安全性风险;不同疾病分期或严重程度的受试者对免疫细胞治疗风险的接受程度也不同。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。但由于对起始细胞质量(例如:自体来源的免疫细胞治疗产品,病情过于严重的受试者可能存在无法采集到合格的制备原材料、无法制备出符合标准的细胞产品)、制备时间等待、以及对合并用药等操作的要求,病情进展迅速和病情严重的受试者可能不是最佳的受试人群,需在临床试验设计时充分考虑产品对研究人群的获益-风险评估,建议在临床试验沟通交流时进行充分说明。

目前,接受基因修饰的免疫细胞产品主要包括嵌合抗原受体T细胞、嵌合抗原受体NK细胞(chimeric antigen receptor modified NK cells, CAR-NK)、工程化T细胞受体修饰的T细胞(T-cell receptor-engineered T cells, TCR-T)、靶向肿瘤新生抗原T细胞等,此类产品最常用的基因修饰主要是增加T细胞、NK细胞对肿瘤细胞特异性抗原的识别以增强对肿瘤细胞的特异性杀伤作用。此外,此类产品还可能在免疫细胞中引入一些多肽、抗体等蛋白的基因片段,或者引入影响某些关键基因表达的靶向基因序列等。

这些产品的基因修饰过程相对复杂、基因改造后的目的多样,可能带来致癌性、外源基因表达不可控等安全性风险。在提出沟通交流时,不仅需阐述在临床试验开展前对产品安全性进行的充分评估,还需讨论临床试验中安全性和有效性评估指标及其随访时间设置的科学性、合理性。例如:在剂量探索试验 DLT 定义中是否纳入对外源基因过表达相关毒性的监测;在临床试验方案和风险管理计划中针对细胞过度增殖和外源基因过表达设置怎样的监测指标和时间、停止规则和风险控制措施等;设置与基因改造目的和优势相关的哪些有效性评估指标等。

对于肿瘤新生抗原T细胞以及其他通过大数据筛查选择插入细胞的外源基因的基因修饰细胞治疗产品,需关注在临床试验申请前沟通交流时充分介绍数据筛选的方法学及其依据,保证该方法的科学

性和稳健性。

免疫细胞治疗产品可能涉及较多的个体化制备环节,在沟通此类产品的临床试验设计时,还需特别关注对研究人群筛选、合并用药、桥接治疗、制备失败补救方案(含其他补救治疗、再次制备、受试者替换原则等)、制备及使用过程的一致性等问题。

随着 CAR-T 产品研究的发展,已有异体 CAR-T 产品(同种异体来源的 T 细胞制备的 CAR-T 细胞产品,也被称为通用型或“现货”型 CAR-T 细胞产品)或体内编辑的 CAR-T 产品申请或进入临床试验。异体 CAR-T 细胞虽然与自体 CAR-T 细胞具有一些共性,但又因其来源于异体,可能具有免疫原性等特点,因而这类产品的临床试验沟通交流,除关注以上问题外,还需关注合并用药,例如:抗 CD52 单克隆抗体的来源和使用剂量;基因编辑技术(例如 CRISPR/Cas9)在体内编辑的安全性和效率问题;还需要关注异体细胞的免疫排斥反应、成瘤性、安全性指标监测时长等。

3. 基因治疗产品

基因治疗产品是指修饰/操纵基因的表达,或改变活细胞的生物学特性,从而达到治疗目的的产品。主要作用机制有正常基因替换致病基因、使不能正常工作的基因失活或者引入新的或修饰的基因等方式。基因治疗产品主要包括:核酸类药物、基于病毒载体的基因治疗药物、基于细菌载体的基因治疗药物、基因编辑系统和体外基因修饰的细胞治疗药物等。

基因治疗产品的风险主要源自基因载体及其承载的基因,申请人在提出沟通交流时,需在对产品所选择载体的合理性和安全性进行充分研究和探索的基础上,并对产品基因修饰机制、导入的基因做出充分阐述,以评估产品的总体安全性风险。对于通过生物信息学方法筛选目的基因序列和分析产品与患者适用情况的,需阐述该方法学的科学性和稳健性。

基因治疗产品种类多样、不同修饰机制的基因治疗产品的预期治疗效果不同,针对的适应证/目标患者群体、产品的给药途径等都存在差异。例如:基于病毒载体的基因治疗药物治疗血友病时采用静脉输注给药;基于病毒载体的基因治疗药物治疗视网膜变性疾病时采用的视网膜下腔/玻璃体腔/脉络膜上腔给药;裸质粒 DNA 的基因治疗下肢缺血性疾病时采用局部多点注射给药并可能需要电转染系统/器械;mRNA“肿瘤治疗性疫苗”治疗肿瘤时采用皮内注射给药。沟通交流时,申请人需结合产品特点、适应

证人群的临床需求和基因治疗的预期优势,说明给药途径的科学性、必要性和可行性;对于需要器械辅助给药的,需说明器械作用原理和具体使用方法;对于需外科手术给药的,需阐明给药方式的合理性并提供具体操作步骤。关注不同给药途径的安全性风险和临床获益,例如:静脉输注给药的靶向性、局部给药部位/组织器官的反应、局部给药引起的全身反应/远端效应等,提出合适的安全性和有效性评估指标和随访计划,并对给药途径相关风险进行评估并制定控制风险最小化的措施。

基因治疗产品通常被期望可达到长期疗效的目的,但同时可能增加了不可预测的风险如迟发性不良反应等。因此,申请人在开展基因治疗产品临床试验时,需关注对迟发性不良反应等风险的评估和风险控制措施。建议在临床试验申请前沟通交流时,考虑引起迟发性不良反应的风险因素,根据总结的风险因素合理制定初步长期随访计划;在关键/确证性临床试验申请前沟通交流时,进一步细化其中的随访时点、随访持续时间、随访指标等内容。在对产品开展临床试验的获益-风险评估环节,阐述长期随访方案、风险管理计划以及知情同意书样稿等文件对于风险的考量和控制,递交安全性评价方案和长期随访方案。随着临床试验期间或上市后获得更多关于产品风险的重要信息,应及时更新相关文件,并可针对相关问题提出申请沟通交流。

细胞和基因治疗产品种类多样、机制复杂、给药方案和适应证人群差别较大,在申请沟通交流时,建议申请人基于产品特征,结合各阶段临床试验的目的,开展以关键技术问题为导向的沟通交流。

三、注意事项

本部分内容主要基于细胞和基因治疗产品临床专业既往沟通交流的经验。

(一)沟通交流的时机

依据《药品注册管理办法》《药物研发与技术审评沟通交流管理办法(试行)》及修订说明,对于申请附条件批准和/或适用优先审评审批程序的,申请人应当按要求提出沟通交流申请。

在《药物临床试验批准通知书》中,如果包含“在临床试验开展前,就临床试验方案与药审中心进行沟通交流”、“在完成探索性临床试验,开展确证性(或关键性)临床试验前,向药审中心提出沟通交流申请,对后续临床试验方案进行评估”等内容,申请

人应特别关注。

其他研发阶段,如有沟通交流的需求,可依据《药物研发与技术审评沟通交流管理办法(试行)》及其他相关文件提出沟通交流。

符合一些具体情形的药物,可参照已发布的相关规定执行,例如:符合 I 类会议情形的儿童用药的沟通交流可参照《儿童用药沟通交流中 I 类会议申请及管理工作细则(试行)》。儿童专用创新药、用于治疗罕见病的创新药以及纳入突破性治疗药物程序的创新药沟通交流可参照《药审中心加快创新药上市许可申请审评工作规范(试行)》等。

(二)沟通交流的资料准备

应根据《药物研发及技术审评沟通交流管理办法》的相关要求,在沟通交流申请表中填写药品基本信息以及研发情况。涉及临床试验方案的,应根据沟通交流会议资料以及临床试验方案提交与审评相关工作规范要求,基于适应证定位,提供详细、可操作的完整临床试验方案。

由于细胞和基因治疗产品创新性强,研发进展快,如有其他相关资料,例如:本品既往沟通交流情况、本品其他适应证临床试验进展(或总结报告)、同适应证研究者发起临床研究进展(或总结报告)、同类产品研发情况、同类产品临床试验的进展或大会报道、文献等,也可一并提供,供沟通交流中参考。

细胞和基因治疗产品可能向多国(地区)监管机构同时申报注册,考虑到国内外受试者种族因素、国内外药品监管机构监管政策的差异、以及产品生产和供应等因素,与国外严格监管机构(Stringent Regulatory Authority, SRA) 沟通交流的会议材料和纪要或记录也是与药审中心沟通交流的重要材料,鼓励一并提供。

(三)沟通交流的问题

沟通交流问题应明确、具体、有针对性,并简短地介绍问题背景、提供问题提出的目的、申请人观点及依据等。避免提出笼统的问题,例如:临床试验方案是否可行。

针对临床试验方案主要设计要素的问题应提供相应的依据,例如:对于细胞和基因治疗产品 I 期临床试验的剂量选择是否合理的问题,除提供临床前研究相关数据外,同类产品临床试验中剂量也是重要参考依据。对于细胞和基因治疗产品多次给药的合理性,可根据产品特点,考虑免疫原性、药代动力学研究(例如:对基因治疗产品,包括脱落研究、生物

分布研究、转基因产物的药代动力学研究)等内容,提供给药次数和间隔的依据。

(四)沟通交流的学科

如申请针对确证性临床试验方案的沟通交流,建议同时与临床专业和统计专业就临床试验设计和统计学假设等内容进行沟通。应对试验设计和统计假设提供详细、充分的依据。尤其是细胞和基因治疗产品治疗末线肿瘤或罕见病等适应证,可能采用外部对照的单臂临床试验设计,此时应提供历史治疗的高质量研究文献或流行病学调查等数据作为统计假设参数设置的依据。

由于细胞和基因治疗产品生产工艺复杂,在临床试验过程中可能发生药学工艺的优化和变更。如果在确证性临床试验中发生重大药学变更,建议同时与药学专业、药理毒理学专业、临床专业、统计专业就药学变更可比性是否需要临床试验验证进行沟通交流。

(五)多个适应证的沟通交流申请

某些类型的细胞和基因治疗产品作用机制复杂,对同一靶点或发病机制类似的多种适应证均有潜在的获益。如果同一产品拟申请针对多种适应证临床试验的沟通交流,建议不同适应证分别提出沟通交流申请。

(六)沟通交流的形式

沟通交流形式的确定取决于如何更好地解决拟沟通交流问题,如果申请人的问题可以通过书面反馈意见的形式解决,则不再召开面对面/视频/电话等形式的沟通交流会议。

四、示例

通过示例,旨在梳理如何基于问题发起沟通交流。

品种基本情况:某溶瘤病毒,是以血清型X型腺病毒骨架为基础进行改造的条件复制型重组溶瘤腺病毒。

药学背景资料:用肿瘤特异性表达基因启动子取代了原腺病毒启动子使其在肿瘤细胞中选择性复制;改造原腺病毒骨架蛋白,构建以X型血清型腺病毒为主的嵌合载体,以降低免疫原性、提高腺病毒对肿瘤细胞感染效力、促进在正常细胞中的清除、减少肝毒性等;增加细胞因子等基因表达框,发挥协同抗

肿瘤效能。

非临床背景资料:体内、外药效学研究、药代动力学研究、毒理学研究等。

沟通交流申请阶段:申请临床试验前

拟沟通交流的学科:临床专业

申请人提交资料:沟通交流会议申请表、沟通交流会议资料、沟通交流会议PPT、临床研发计划和早期探索性临床试验方案、风险管理计划、临床综述、药学综述、非临床综述等资料。

拟沟通交流问题之一:DLT定义是否合理?

申请人观点:

申请人参照同类产品的DLT定义,为本品制定了相同的DLT定义。

CDE观点:虽然同类产品的DLT定义可作为拟开展临床研究的参考之一,但是,DLT定义建议从产品自身设计出发,综合考虑产品特点,科学制定。

建议关注:

(1)产品自身特点。①与同类产品相比,病毒载体存在差异。参考的同类产品采用了血清型Y型腺病毒载体,而本品则采用了基因改造-嵌合载体型腺病毒载体。由于嵌合的其他血清型载体的研究应用较少,可能需针对该改构做尽可能全面的调研,考虑不同的病毒载体可能存在的安全性风险的差异,在DLT定义中纳入载体相关风险的安全性观察指标。②本品在溶瘤病毒载体上插入某细胞因子等基因,细胞被感染后将表达分泌该细胞因子,还需关注相关不良反应。

(2)非临床研究动物毒理学试验中发现,研究动物出现了供试品相关的急性肝、肾功能受损并导致动物死亡,原DLT定义中未见针对肾毒性的内容,建议完善。

(3)DLT观察期。参考同类产品观察期,设置了本品DLT观察期为28天,但是非临床研究结果显示,不良反应可持续到41天,则需结合非临床研究中相关毒性反应的发生、持续、缓解时间,合理设置DLT观察期。

从本示例可见,申请人提交的资料比较全面,但是未能基于自身品种特点、前期研究数据等明确临床试验关键因素,需要特别关注。

(来源:国家药品监督管理局药品审评中心网站)