

**嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗
产品申报上市临床风险管理计划
技术指导原则
（征求意见稿）**

2021 年 08 月

目 录

一、概述.....	1
二、主要内容.....	2
三、安全性说明.....	2
(一) 一般考虑.....	3
(二) CAR-T 细胞治疗产品可能存在的安全性风险.....	3
四、药物警戒活动.....	5
(一) 常规药物警戒活动.....	5
(二) 特殊药物警戒活动.....	5
五、风险最小化措施.....	6
(一) 常规风险最小化措施.....	6
(二) 额外风险最小化措施.....	6
六、参考文献.....	8

嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗产品

申报上市临床风险管理计划

技术指导原则（征求意见稿）

一、概述

嵌合抗原受体（Chimeric antigen receptor, CAR）-T 细胞（CAR-T）是指通过基因修饰技术，使用病毒等载体将带有特异性抗原识别结构域、铰链区、跨膜区、共刺激信号激活区等遗传物质转入自体或异体 T 细胞形成的。CAR-T 回输到患者体内后，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。CAR-T 对多种血液肿瘤显示了较好的临床效果，对实体瘤治疗也表现出了较大的治疗潜力。目前已有多个产品经美国、欧盟、中国批准上市，适应症涉及急性 B 淋巴细胞白血病、B 淋巴瘤、多发性骨髓瘤。由于 CAR-T 细胞治疗产品的特点和作用机制，在开展 CAR-T 临床试验过程中也暴露出了细胞因子释放综合征（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）等如不及时采取妥当的急救措施可能致命的不良反应。除自体来源的 CAR-T 细胞外，移植供体来源 CAR-T 细胞以及通用型 CAR-T 细胞也已进入临床试验阶段。由于它们的新颖性、复杂性和技术特异性，可能会给患者带来远期的、潜在的安全性风险。

为促进及早发现此类风险并提供有效地风险控制措施，本指

23 导原则在借鉴 ICH E2E 药物警戒计划、《药物警戒质量管理规范》
24 和国内外风险管理计划相关指导原则的基础上，列举了 CAR-T
25 细胞治疗产品可能存在的安全性风险，以及常规和本类产品特异的
26 的额外药物警戒活动和风险最小化措施。CAR-T 细胞治疗产品的
27 的风险识别应尽早开始，并在整个研发过程中持续进行，以在可
28 能的情况下预防、最小化风险。随着对风险认知的变化，应及时
29 更新风险管理计划。本指导原则包括 CAR-T 细胞治疗产品申报
30 上市临床风险管理计划的结构和内容，重点就撰写 CAR-T 细胞
31 治疗产品风险管理计划时的特殊考虑进行描述，CAR-T 细胞治
32 疗产品申报上市临床风险管理计划还应参考 ICH E2E、《药物警
33 戒质量管理规范》以及我国药品监管机构发布的有关技术指导原
34 则。随着技术的发展和相关研究数据的积累，本指导原则也将适
35 时进行更新。

36 **二、主要内容**

37 CAR-T 细胞治疗产品申报上市风险管理计划的主要内容应
38 包括安全性说明、药物警戒活动、上市后有效性研究计划、风险
39 最小化措施。安全性说明部分主要包括适应症流行病学、重要的
40 已确认风险、重要的潜在风险、重要的缺失信息等。药物警戒活
41 动包括常规药物警戒活动、特殊药物警戒活动等。上市后有效性
42 研究计划包括附条件批准要求的强制性有效性研究、监管机构要
43 求的强制性有效性研究、申办方承诺/计划开展的其他有效性研
44 究等。风险最小化措施包括常规风险最小化措施、额外风险最小
45 化措施等。

46 **三、安全性说明**

47 (一) 一般考虑

48 安全性说明包括药物重要的已确认风险,重要的潜在风险和
49 重要的缺失信息。CAR-T 细胞治疗产品安全性风险较高,应在产
50 品整个研发过程中持续进行风险识别,以预防和降低风险。根据
51 CAR-T 细胞治疗产品特点、作用靶点和作用机制,其安全性风险
52 可能包括: T 细胞激活引起的细胞因子释放综合征、免疫效应细
53 胞相关神经毒性综合征等;肿瘤细胞被快速杀伤引起的肿瘤溶解
54 综合征;遗传物质整合到宿主基因组中、患者长期处于免疫抑制
55 状态诱发(恶性)肿瘤形成;诱导自身免疫或免疫原性反应;出
56 现移植物抗宿主病或原有移植物抗宿主病加重;由于用药错误/
57 用药不当而造成伤害等。此外,接受 CAR-T 细胞治疗产品前使
58 用化疗药物、单抗等进行淋巴细胞清除治疗(清淋)引起不良反
59 应也应引起特别关注,如白细胞降低导致的感染、血小板减少等。

60 (二) CAR-T细胞治疗产品可能存在的安全性风险

61 根据产品从生产、运输、处理、给药、随访等流程的时间顺
62 序,将关于 CAR-T 细胞治疗产品可能存在的安全性风险列举如
63 下。所列举的风险并非全部,在撰写 CAR-T 细胞治疗产品风险
64 管理计划时,应结合产品特性、作用靶点、作用机制、非临床研
65 究和临床试验中暴露的安全性信息等。

66 1.与产品的质量特征、储存和分配相关的对患者造成的风险

67 1) 疾病传播的风险:考虑 T 细胞的来源(自体或异体),可
68 能存在与传染病有关的风险(如病毒)。

69 2) 致瘤性的风险:考虑产品特征,所使用整合性载体(如逆
70 转录病毒或转座子等)将外源基因插入到基因组中可能会插入到

71 原癌基因附近激活该基因导致患者肿瘤风险增加。

72 3) 与产品的储存、运输和分配有关的风险(如保存、冷冻和
73 解冻过程)、冷链或其他类型受控温度条件被突破的风险、与产
74 品稳定性有关的风险,这可能会影响 CAR-T 细胞的生物学活性
75 进而导致治疗失败。

76 2.与产品活性相关的风险

77 与产品活性有关的风险如 T 细胞激活引起的 CRS、ICANS
78 等。

79 3.与患者基础疾病(或潜在疾病)或与合并使用其他药物的
80 相互作用相关的风险

81 1) 发生有害的免疫原性反应及其后果(包括过敏反应、产
82 生中和抗体等)。

83 2) 与患者自身情况相关的风险(如移植物抗宿主病、恶性
84 肿瘤)。

85 3) 对患者或供者细胞进行预期和非预期基因修饰有关的风
86 险(如细胞凋亡、功能改变、恶性肿瘤)。

87 4) 细胞分布、迁移和增殖引起的后果。

88 5) 与伴随治疗相关的风险(伴随使用或处理并发症时使用
89 免疫抑制剂等)。

90 4.与给药程序和给药方式有关的对患者造成的风险

91 1) 与手术操作或产品注射相关的风险。

92 2) 与注射用医疗器械有关的用药错误或不当的风险。

93 3) 与产品剂量错误和/或用药不当等有关的风险。

94 5.与产品在患者体内持久性有关的风险

- 95 1) 出现不良事件时, 挽救措施或药物的可及其风险。
96 2) 后期并发症, 尤其是恶性肿瘤和自身免疫性疾病。
97 3) 诊断或治疗之前、目前伴随或未来可能出现的各种疾病
98 对 CAR-T 细胞治疗产品的潜在影响。

99 6.与患者生殖相关的风险

100 由于目前临床试验中尚未取得此部分信息, 理论上可能存在
101 特定的亲子风险, 后续可在上市后继续收集相关信息。

102 四、药物警戒活动

103 (一) 常规药物警戒活动

104 CAR-T 细胞治疗产品的常规药物警戒活动应包括不良事件
105 的收集、处理、随访、分析评估; 不良事件和定期安全性更新报
106 告的提交; 附条件批准产品按要求开展的临床试验中对可疑且非
107 预期严重不良反应(SUSAR)和研发期间安全性更新报告(DSUR)
108 的提交; 对产品安全性特征的持续监测。必要时与监管机构及时
109 沟通。

110 (二) 特殊药物警戒活动

111 为识别、定性或定量描述 CAR-T 细胞治疗产品的安全风险,
112 补充缺失信息, 应采取特殊药物警戒活动。包括但不限于: 上市
113 许可持有人应对治疗中心进行评估认证和定期再认证; 持续开展
114 针对接受产品治疗患者的长期安全性随访, 并通过非干预性研究
115 收集和评估 CAR-T 细胞治疗产品在更广泛人群中的安全性和疗
116 效。

117 建立产品从生产、运输、使用到后续随访的全链条管理体系,

118 在出现不良反应时可对应到特定产品，实现可追溯。

119 **五、风险最小化措施**

120 (一) 常规风险最小化措施

121 CAR-T 细胞治疗产品的常规风险最小化措施包括通过说明
122 书和标签等载体中相关项目如【不良反应】、【注意事项】、【用法
123 用量】等部分传递药品存在的风险，并提供管理该风险的常规风
124 险最小化措施的临床建议。在风险信息发生变化时，应及时更新
125 说明书和标签。

126 (二) 额外风险最小化措施

127 为进一步降低 CAR-T 细胞治疗产品的安全风险，保护受试
128 者，应采取额外风险最小化措施。主要包括上市许可持有人对医
129 疗机构的评估和认证、开展医生和患者的教育培训、发放患者提
130 示卡等。应在发放教育材料和培训后，对目标受众的知识和技能
131 进行测试。如出现教育材料中某环节相关的大量不良反应，需考
132 虑对教育材料进行评估和适时更新。

133 1.上市许可持有人对医疗机构的评估和认证

134 为了最大限度地降低与 CAR-T 细胞用药相关的安全风险，
135 上市许可持有人应对医疗机构进行评估和认证。应至少包括单采
136 (如需)、输注前处理(如复融、稀释等)、输注、不良反应处理
137 (如急救人员、设备、药品等)等过程的硬件、软件、人员素质
138 等方面。建议参照卫生行政部门血细胞单采相关技术要求(如需)，
139 具备与临床应用风险相适应的救治能力，经上市许可持有人必要
140 培训如细胞采集(如适用)、CAR-T 细胞治疗产品回输过程、对

141 患者回输后的监测、不良反应的识别和处理等。须确保拟使用患
142 者的身份信息与产品的患者标识一致等，关注并避免产品混淆和
143 误用风险。

144 2.开展医生和患者的教育培训

145 上市许可持有人应开展医生和患者的教育培训，医务人员的
146 教育培训材料应至少包括以下方面：

- 147 • CAR-T 产品简介
- 148 • 适应症
- 149 • 细胞采集（如需）
- 150 • 产品储存和使用过程说明（如产品的储存条件、产品配
151 制、给药、剩余产品和包装的處理的标准操作程序）
- 152 • 产品预期的不良反应（如 CRS 等）
- 153 • 给药后对不良反应的监测包括出院后与患者的定期联系
154 和评估
- 155 • 对不良反应的管理（如输注后出现 CRS，根据分级给予
156 相应的治疗）
- 157 • 长期安全性随访方案
- 158 • 可追溯性（如将批号信息记录在患者的病历和患者的提
159 示卡中，在报告不良反应时提供产品标识信息）
- 160 • 不良反应的报告程序
- 161 • 向患者告知产品相关风险信息 and 提醒患者如出现相关症
162 状或体征及时携带患者提示卡就医

163 患者的教育培训材料应包括产品相关信息，如产品简介、给
164 药过程、产品安全风险、风险监测计划、报告不良反应的重要性

165 和程序等。

166 3.发放患者提示卡

167 患者提示卡包括致医务人员信息和患者提示信息，致医务人员
168 信息中告知患者已接受 CAR-T 产品治疗，可能出现的不良反
169 应，患者提示信息中告知风险的严重性和及时就医的必要性，如
170 出现某些症状时即刻就医。

171 药品注册申请人应切实提高主体意识，在 CAR-T 细胞治疗
172 产品研发过程中持续识别风险、控制风险，撰写风险管理计划，
173 并在风险信息变化时及时更新，以最大限度地保护患者。

174 六、参考文献

175 [1] ICH. E2E Pharmacovigilance Planning

176 [2] NMPA. 《药物警戒质量管理规范》

177 [3] EMA. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk
178 management of Advanced Therapy Medicinal Products.

179 [4] NMPA. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）

180 [5] NMPA. 免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）

181 [6] CDE. 风险分析与管理计划撰写指导原则（征求意见稿）

182 [7] 中国研究型医院协会. CAR-T 细胞治疗 NHL 毒副作用
183 临床管理路径指导原则

184

185