

**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**

2021 年 11 月

目 录

一、概述.....	3
二、主要内容.....	4
三、安全性说明	5
(一) 一般考虑.....	5
(二) CAR-T 细胞治疗产品可能存在的安全性风险	6
四、药物警戒活动.....	7
(一) 常规药物警戒活动.....	7
(二) 特殊药物警戒活动.....	8
五、风险最小化措施.....	8
(一) 常规风险最小化措施	8
(二) 额外风险最小化措施	8
六、参考文献.....	10

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

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，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（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。CAR-T 对多种血液淋巴系统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，适应症涉及复发/难治的急性 B 淋巴细胞白血病和 B 细胞淋巴瘤及多发性骨髓瘤等。由于 CAR-T 细胞治疗产品的特点和作用机制，在开展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）等不良反应，还有淋巴细胞清除术预处理等治疗相关的其它操作引起的血细胞减少、感染等，如不及时采取妥当的救治措施可能导致严重后果。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的风险控制措施，本指导原则在借鉴 ICH E2E 药物警戒计划、《药物警戒质量管理规范》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 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有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，以在可能的情况下预防风险的发生或将风险最小化。随着对风险认知的变化，应及时更新风险管理计划。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 细胞治疗产品申报上市临床风险管理计划还应参考 ICH E2E、《药物警戒质量管理规范》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，本指导原则也将适时进行更新。

二、主要内容

CAR-T 细胞治疗产品申报上市风险管理计划的主要内容应包括安全性说明、药物警戒活动、上市后有效性研究计划、风险最小化措施。

安全性说明是一个关于药物重要的已确认风险，重要的潜在风险，和重要的缺失信息的摘要。主要包括适应症流行病学、重要的已确认风险、重要的潜在风险、重要的缺失信息等。

药物警戒活动的目的是控制风险，包括常规药物警戒活动、特殊药物警戒活动等。与其他药品相同，CAR-T 细胞治疗产品上市后必须执行常规药物警戒活动，如不良反应的收集、分析和报

告。因 CAR-T 细胞治疗产品重要的已确认/潜在风险中可能有不确定因素影响对风险的认知，或需要对重要缺失信息作进一步研究，因此应当考虑特殊的药物警戒活动，如长期安全性随访。

上市后有效性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究等。

风险最小化措施的目的是预防或降低风险的发生，包括常规风险最小化措施、额外风险最小化措施等。药品说明书是最重要的常规风险最小化措施的工具。对于 CAR-T 细胞治疗产品来说，还应采取额外的风险最小化措施如上市许可持有人对医疗机构的评估和认证、开展医务人员和患者的教育培训、发放患者提示卡等。

三、安全性说明

(一) 一般考虑

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 CAR-T 细胞治疗产品特点、作用靶点和作用机制，其安全性风险可能包括：CRS、ICANS、治疗后感染尤其是相应的迟发性感染、肿瘤溶解综合征、针对正常组织细胞的在靶脱瘤效应（on-target/off-tumor）、遗传物质整合到宿主基因组中和/或基因编辑等原因有可能导致的染色体异常及基因突变、诱导自身免疫或免疫原性反应、出现移植物抗宿主病或原有移植物抗宿主病加重、由于 CAR-T 细胞用药错误/用药不当而造成伤害等。此外，接受

CAR-T 细胞治疗产品前使用化疗药物、单克隆抗体等进行淋巴细胞清除治疗（清淋预处理）引起不良反应也应给予特别关注。

（二）CAR-T细胞治疗产品可能存在的安全性风险

根据产品从生产、运输、处理、给药、随访等流程的时间顺序，将关于 CAR-T 细胞治疗产品可能存在的安全性风险列举如下。以下所列举的风险并非全部，应结合产品特性、作用靶点、作用机制、非临床研究和临床试验中暴露的安全性信息等来制定 CAR-T 细胞治疗产品的风险管理计划。

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

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

1.2 致瘤性的风险：应考虑产品特征，所使用整合性载体（如逆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原癌基因附近激活该基因、或所使用基因编辑技术可能会对基因组产生非目的的靶向，导致患者肿瘤风险增加。

1.3 与产品的制备、储存、运输和分配有关的风险（如保存、冷冻和解冻过程）、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 细胞的生物学活性进而导致治疗失败，各种可能会影响 CAR-T 细胞的生物学活性进而导致不能如期治疗的风险。

2.与产品作用相关的风险

2.1 T 细胞激活引起的 CRS、ICANS、其它神经毒性等。

2.2 CAR-T 细胞攻击表达靶抗原的正常组织细胞，从而引起的正常组织损伤或免疫缺陷等。

2.3 长期安全性风险，如持续低丙种球蛋白血症或无丙种球蛋白血症导致的感染风险、恶性肿瘤和自身免疫性疾病。

2.4 因免疫原性反应引起的过敏反应、产生中和抗体等。

3.与患者基础疾病（或潜在疾病）或与合并使用其他药物的相互作用相关的风险

3.1 与患者自身情况如肿瘤负荷、合并移植物抗宿主病等相关的风险。

3.2 对患者或供者细胞进行预期和非预期基因修饰有关的风险，如细胞凋亡、功能改变、恶性肿瘤。

3.3 与预处理相关的风险，如淋巴细胞清除术用化疗药物或处理并发症时使用免疫抑制剂等。

3.4 诊断或治疗之前、目前伴随或未来可能出现的各种疾病对 CAR-T 细胞治疗产品的潜在影响。

4.与给药程序和给药方式有关的对患者造成的风险

4.1 与操作或产品注射相关的风险。

4.2 与产品剂量错误和/或用药错误等有关的风险。

5.与患者不良事件处理相关的风险

出现不良事件时，急救措施或药物的可及性及其风险。

6.其他尚未排除的风险，如与患者生殖和遗传相关的风险等。

四、药物警戒活动

（一）常规药物警戒活动

CAR-T 细胞治疗产品的常规药物警戒活动应包括不良事件的收集、处理、随访、分析评估；不良反应和定期安全性更新报告的提交；附条件批准产品按要求开展的临床试验中对可疑且非

预期严重不良反应(SUSAR)和研发期间安全性更新报告(DSUR)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沟通。

(二) 特殊药物警戒活动

为识别、定性或定量描述 CAR-T 细胞治疗产品的安全风险,补充缺失信息,应采取特殊药物警戒活动。包括但不限于:持续开展针对接受产品治疗患者的长期安全性随访,并通过研究收集和评估 CAR-T 细胞治疗产品在获批适应症人群中的安全性和疗效。

建立产品从生产、运输、使用到后续随访的全链条管理体系,在出现不良反应时可对应到特定产品,实现可追溯。

五、风险最小化措施

风险最小化措施包括常规风险最小化措施和额外风险最小化措施,上市许可持有人应该对风险最小化措施是否有效进行评估。

(一) 常规风险最小化措施

CAR-T 细胞治疗产品的常规风险最小化措施包括:通过说明书和标签等载体中相关项目如【不良反应】、【注意事项】、【用法用量】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,应及时更新说明书和标签。

(二) 额外风险最小化措施

为进一步降低 CAR-T 细胞治疗产品的安全风险,保护患者,

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疗机构的评估和认证、开展医务人员和患者的教育培训并保证培训效果、发放患者提示卡等。在出现教育材料中某环节相关的大量不良反应或出现新的安全性信息时，需考虑对教育材料进行评估和适时更新。

1.上市许可持有人对医疗机构的评估和认证

为了最大限度地降低与 CAR-T 细胞用药相关的安全风险，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（如需）、输注前处理（如复融、稀释等）、输注、不良反应处理（如急救人员、设备、药品等）等过程的硬件、软件、人员资质等方面。

2.开展医务人员和患者的教育培训和发放患者提示卡

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

- CAR-T 产品简介
- 适应症
- 细胞采集（如需）
- 淋巴细胞清除术
- 产品储存和使用过程说明（如产品的储存条件、产品配制、给药、剩余产品和包装的处理的标准操作程序）
- 产品已知的不良反应（如 CRS、ICANS 等）
- 给药后对不良反应的监测包括出院后与患者的定期联系和评估
- 对不良反应的管理及相关急救药品的配备要求（如输注

后出现 CRS，根据分级给予相应的治疗）

- 长期安全性随访方案
- 可追溯性（如将批号信息记录在患者的病历和患者的提示卡中，在报告不良反应时提供产品标识信息）
- 不良反应的报告程序
- 告知患者产品相关风险信息 and 提醒患者如出现相关症状或体征及时携带患者提示卡就医

患者的教育培训材料应采用通俗易懂的语言，内容包括产品相关信息，如产品简介、给药过程、产品安全风险、风险监测计划、报告不良反应的重要性和程序等。

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

药品注册申请人应切实提高主体意识，在 CAR-T 细胞治疗产品研发过程中和产品上市后持续识别风险、控制风险，以最大限度地保障患者的用药安全。

六、参考文献

- [1] ICH. E2E Pharmacovigilance Planning. 2004
- [2] NMPA. 《药物警戒质量管理规范》. 2021
- [3] EMA. Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products. 2018
- [4] NMPA. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）. 2017

[5] CDE. 免疫细胞治疗产品临床试验技术指导原则（试行）.2021

[6] 中国研究型医院协会. CAR-T 细胞治疗 NHL 毒副作用临床管理路径指导原则. 2021