

团体标准

T/SHPPA 023—2023

嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗产品 长期随访临床研究指南

Long term follow-up study guidance for CAR-T cell therapy products

2023-09-25 发布

2023-10-25 实施

上海医药行业协会 发布

目 次

前言 II

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 技术要求 2

 4.1 考虑要素 2

 4.2 长期随访研究的设计实施 3

参考文献 7

前 言

本文件按照 GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由上海市药品和医疗器械不良反应监测中心提出。

本文件由上海医药行业协会归口。

本文件起草单位：上海市药品和医疗器械不良反应监测中心、上海药明巨诺生物科技有限公司、复星凯特生物科技有限公司。

本文件主要起草人：巢艾伦、赵婧华、黄慰慈、张亚晶、田朝钊、汪丽华、胡骏、黄堃、王彤春。

本文件首批执行单位：上海药明巨诺生物科技有限公司、复星凯特生物科技有限公司、南京驯鹿生物技术股份有限公司、上海科济制药有限公司、南京传奇生物科技有限公司、合源生物科技（天津）有限公司、北京艺妙神州医药科技有限公司、上海优卡迪生物医药科技有限公司、上海赛比曼生物科技有限公司、成都海心互联网医院。

引 言

CAR-T 细胞治疗产品长期随访的主要目的是收集患者的迟发性不良反应，了解产品在体内的存续情况、观察疗效随时间的变化情况，从而识别并降低接受 CAR-T 细胞治疗产品的患者的长期风险，有助于评价产品的获益风险情况。

本文件对该类产品开展长期随访临床研究提供技术指导，确保及时收集迟发性不良反应的信号，识别并降低这类风险，同时获取这类产品长期安全性和有效性的信息。

嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）治疗产品长期随访临床研究指南

1 范围

本文件规定了自体CAR-T细胞治疗产品上市许可持有人及相关方的职责长期随访临床研究的设计和
实施要求，适用于这类产品上市后长期随访临床研究的设计和实施的
管理，亦可作为这类产品研发和注册申报阶段长期随访临床研究的执行参考依据。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，
仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本
文件。

药物警戒质量管理规范

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

基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）

药物真实世界研究设计与方案框架（试行）

远程智能临床试验专家共识

电子病历应用管理规范（试行）

互联网诊疗管理办法（试行）

临床试验的电子数据采集技术指导原则

以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）

以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

自体嵌合抗原受体-T 细胞 autologous chimeric antigen receptor - T cell, CAR-T cell

通过基因修饰技术，将病毒等载体导入自体 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。

3.2

细胞因子释放综合征 cytokine release syndrome, CRS

任何免疫治疗后导致内源性或输注 T 细胞和/或其他免疫效应细胞活化或参与的超生理反应。症状
可以是进行性的，CRS 发生时必须包括发热症状，其它症状可能包括低血压、毛细血管渗漏（缺氧）和
终末器官功能障碍。

3.3

免疫效应细胞相关神经毒性综合征 immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome,
ICANS

一种以任意免疫治疗后累及中枢神经系统的病理过程为特征的疾病，导致内源性或输注的T细胞和/或其他免疫效应细胞的激活或参与。

注：症状或体征可以是进行性的，可能包括失语症、意识水平改变、认知技能受损、运动无力、癫痫发作和脑水肿。

4 技术要求

4.1 考虑要素

4.1.1 迟发性不良反应相关潜在风险因素

CAR-T 细胞治疗产品可引起CRS、神经毒性/ICANS、严重感染、延长的血细胞减少、低丙种球蛋白血症等多种不良反应。持有人及相关方可参考《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》提示的迟发性不良反应风险因素，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。

通常引起迟发性不良反应的风险因素包括但不限于：

- 基因组整合活性；
- 长期表达；
- 潜伏再激活；
- 持续感染；
- 脱靶活性；
- 非预期的生物分布；
- 复制型病毒；
- 免疫原性；
- 脱落与传播等。

4.1.1.1 基因组整合活性

CAR-T细胞治疗产品采用体外基因修饰/改造技术时，很多能够介导外源基因转入细胞核的载体（如逆转录病毒/慢病毒载体、转座子元件和基因编辑产品等）有基因组整合潜力。基因整合情况、细胞的表型和基因型、目的基因的遗传稳定性、转导用基因物质的残留量，以及病毒复制能力突变，均有可能影响到后续的产品基因整合相关风险，并可能在患者体内（细胞、组织或循环血）持续存在，也可能在某些极端情况下，出现整合失控或非特定位点整合，比如在整合位点处产生插入突变、或激活整合位点附近的原癌基因等，进而破坏重要生物学功能或增加恶性肿瘤的风险。

4.1.1.2 长期表达

CAR-T细胞治疗产品可以在患者靶细胞或CAR-T细胞中持续存在并编码表达CAR等作用因子，并通过永久或长期改变靶细胞或组织的功能来达到治疗效果。CAR-T细胞治疗产品含有可持续在体内进行肿瘤细胞监视作用并在其靶抗原刺激下进行自我复制增殖的中央记忆T细胞，在体内的长期暴露或表达异常，可能产生与其功能相关的长期安全性风险，如细胞生长失控和恶性肿瘤形成、自身免疫反应或其他无法预测的迟发性不良反应。

4.1.1.3 潜伏再激活

部分使用病毒载体转导制备的CAR-T细胞治疗产品可能存在从潜伏期被再激活的可能性或者引起机体中已有病毒感染的再激活（如乙肝病毒等），存在感染相关的迟发性不良反应的风险。

4.1.1.4 持续感染

部分病毒类CAR-T细胞治疗产品，有可能在免疫能力低下的患者中发展为持续感染，进一步增加发生迟发但严重感染的风险；还有可能产生靶向清除引起的潜在的中靶脱瘤、靶向毒性，引起靶向细胞再生障碍，例如靶向清除T细胞、B细胞引起细胞或体液免疫功能障碍，可伴有严重的低丙球蛋白血症，在免疫能力低下的患者中发展为持续感染，进一步增加发生迟发但严重感染的风险。

4.1.1.5 复制型病毒

4.1.1.5.1 复制型病毒 (Replication Competent Virus, RCV) 通常指复制型逆转录病毒 (Replication Competent Retrovirus, RCR) 和复制型慢病毒 (Replication Competent Lentivirus, RCL)。

4.1.1.5.2 采用复制缺陷型的病毒载体 (例如慢病毒/逆转录病毒载体) 转导制备的CAR-T细胞治疗产品，其所用载体及其携带的基因发生复制时，可能出现非治疗目的非预期的基因表达或改变，或者与相应野生型或辅助病毒互补后产生回复突变、意外复制或形成新的病毒。一旦产生复制型病毒/病毒载体回复突变 (Replication Competent Virus)，RCV会对人体造成严重的风险，是CAR-T细胞治疗产品的主要安全性风险之一。

4.1.1.5.3 对基于慢病毒/逆转录病毒载体的CAR-T细胞治疗产品，无法排除产生RCV的风险。由于不同的病毒载体设计不同，RCV通常包括复制型逆转录病毒和复制型慢病毒，其风险程度可能不同，但都无法完全排除，因此需要对病毒载体进行RCR/RCL的检测。

4.1.2 其他

CAR-T细胞治疗产品长期随访临床研究的临床研究人群、长期随访的观察时间、有效性等其他考虑要素可参考《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》的相关内容。

4.2 长期随访研究的设计实施

长期随访研究方案可对研究设计进行简要概述，并对患者参与研究的流程，研究期限及患者参与的年限进行说明。长期随访的持续时间、知情同意、设计和实施等可参考《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》的相关要求。

4.2.1 研究依据

长期随访研究方案可简单论述进行长期随访的依据及根据长期随访的需求所设计的研究方法的设计依据。

4.2.2 研究目的和终点

4.2.2.1 长期随访研究需要有明确且清晰的研究目的，可根据需要确立主要目的和次要目的，通常会包括评价产品的长期安全性，也可以同时评估产品的长期疗效。

4.2.2.2 根据研究目的可确定研究的主要终点和次要终点（如适用），例如产品的相关不良反应/事件、CAR-T细胞治疗产品的药代动力学信息、患者复发/进展情况、死亡发生率、受试者和配偶的妊娠情况等。

4.2.3 研究人群

长期随访研究方案需对于参与研究患者的来源、入选和排除标准、患者退出研究的处理等进行明确的规定。

4.2.4 临床随访

4.2.4.1 随访记录的收集和分析方法应参考《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》

的相关要求在长期随访研究方案中详细指明。在受试者接受治疗后的5年内(或根据具体产品的风险确定的长期随访期内),临床随访应记录受试者的简要病史,患者的人口学基线和特征基线信息,例如CAR-T细胞产品的暴露量、暴露次数以及暴露时间和淋巴细胞清除预处理等治疗相关情况。使用致癌或致突变药物和其他药物的情况以及有关的不良事件信息,新出现、复发或加重的疾病(例如恶性肿瘤、神经系统疾病、免疫原性或自身免疫类疾病、感染、甚至死亡等)及相关体格和实验室检查、受试者及其配偶的妊娠和生育情况等,考虑到CAR-T细胞对患者的免疫系统的持久反应,建议靶向非实体瘤的CAR-T产品需要关注延长的血细胞减少、B细胞再生障碍/低丙种球蛋白血症、感染等不良事件。可记录CAR-T细胞治疗产品的药代动力学信息。如随访过程中出现疑似与基因治疗产品相关的不良事件,应及时根据临床、实验室、分子生物学、细胞遗传学、组织学或HLA分析获得的证据或深度测序数据等进行相关性的因果分析,必要时提高随访频率或增加随访内容。

4.2.4.2 对基于慢病毒/逆转录病毒载体的基因治疗产品,如出现与可复制性病毒可能相关的不良事件,还应开展可复制性病毒(replicable competent lentivirus/retrovirus, RCL/RCL)的检测,以明确相关性。关于检测频率和结果判断,可在接受CAR-T细胞治疗后6个月和1年进行检测,可结合研究产品积累的监测数据,在长期随访临床方案中明确停止RCL/RCL样本检测的依据。

4.2.4.3 如受试者接受整合性载体CAR-T细胞治疗,长期随访中需格外关注基因治疗产品的基因组整合风险,申办方可分析基因治疗载体在靶细胞或相关替代细胞的基因组中整合的影响(例如是否存在克隆性生长、是否存在优势克隆、克隆性生长是否导致恶性肿瘤等)。基因编辑产品除了适用基因治疗产品的一般考虑以及整合性载体的特殊考虑外,长期随访中还应额外关注脱靶风险。相关内容参考《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则(试行)》中的要求。

4.2.4.4 完成前5年的随访后,应保持每年至少随访受试者一次直至随访期结束。对于先前测试载体序列持续存在的受试者,建议观察至数据表明不再存在任何风险。

4.2.5 研究评估

4.2.5.1 长期随访研究方案应对如何进行安全性评估进行描述,包括但不限于,界定主要的安全性终点、如何进行相关性评价、对于不良反应事件的处理,对一些特殊的安全性事件的追踪和随访流程做出具体规定等。

4.2.5.2 对于一些特殊的安全性事件,如继发恶性肿瘤的检测、RCL/RCL的检测,可能因采用不同检测供应商,对于采样及检测的过程会存在一定差异,需要在研究方案中给予明确指导,以方便研究参与人员遵循实施。

4.2.6 统计分析

4.2.6.1 长期随访研究方案应对长期随访研究的统计学方法做出论述,包括但不限于,安全性分析的规则及方法、疗效分析的规则及方法、研究人群的定义、探索性数据分析等。

4.2.6.2 对于采用真实世界数据进行长期随访研究时,统计分析应对缺失数据处理、异质性分析、主分析、亚组分析、敏感性分析和定量偏倚分析等因素进行考量和论述。具体可参考《药物真实世界研究设计与方案框架(试行)》的统计分析计划章节中相关内容。

4.2.7 数据管理

长期随访研究方案应明确研究中会采取何种手段来进行数据收集、数据采集系统的要求、访问权限的设定、数据的质量、数据的保存与归档等内容。

4.2.8 药物警戒体系

4.2.8.1 持有人应按照《药物警戒质量管理规范》等相关法规和指导原则，建立并完善药物警戒体系，通过体系的有效运行和维护，监测、识别、评估和控制药品不良反应及其他与用药有关的有害反应。

4.2.8.2 长期随访研究方案中应规定疑似药品不良反应信息的收集、评估和报告程序，并在研究报告中进行总结。上市后不良反应的报告要求、关联性评价方法不同于临床试验期间不良事件的上报要求，宜在临床方案或合同中予以明确，确保产品上市后开展长期安全随访的相关合作方知晓并履行药品不良反应报告责任。

4.2.8.3 持有人应向国家药品不良反应监测系统提交产品上市后通过开展长期安全随访获知的个例药品不良反应报告。

4.2.8.4 持有人应当监测研究期间的安全性信息，发现任何可能影响药品获益-风险平衡的新信息，应当及时开展评估。研究中发现可能严重危害患者的生命安全或公众健康的药品安全问题时，持有人应当立即采取暂停生产、销售及召回产品等风险控制措施，并向所在地省级药品监督管理部门报告。

4.2.8.5 持有人同时开展临床试验的，临床试验期间申办方应按照相关法规要求及时报告临床试验期间出现的不良事件。

4.2.9 研究管理

4.2.9.1 管理要求

长期随访研究方案可就监管部门的审查、机构审查委员会（IRB）/独立伦理委员会（IEC）批准、患者知情同意书、研究者的责任及其报告要求、数据质量保证及质量控制，包括申办方监察、研究中心稽查、法规检查、方案违背等内容和要求做详尽的说明。

4.2.9.2 管理方式

4.2.9.2.1 CAR-T细胞治疗产品的长期随访时间跨度较大，为降低降低患者随访脱落率，除通过传统的医疗体系（如实施CAR-T治疗的医院）对患者进行管理并定期随访外，也可考虑采用一些创新远程智能医疗模式（如互联网医院、手机移动端等形式）以患者为中心，打破中心化访视的限制对患者进行有效管理和随访，通过更加便利、更加灵活的方式获得更科学广泛的数据，提高患者随访依从性。完成前5年的随访后，可继续通过电话或书面调查问卷以及线上互联网医院、患者管理社群、线下服务护士随访、患者组织项目合作等方式尽量进行规范的随访和长期监测。可进行患者自发报告（PRO）相关的研究和调研项目等，鼓励患者主动报告不良事件，提高数据收集的质量与完整度。

4.2.9.2.2 通过远程智能医疗模式进行随访数据收集的，应确保电子源数据的采集应确保及时性和完整性，相关的数据采集系统应具有完善的权限管理和稽查轨迹，可以追溯数据的创建者或修改者，确保所收集的安全性数据的真实、完整、准确性和可溯源性，以保证产品ADR收集、处理、评估和及时递交。随访电子源数据的采集可参考《远程智能临床试验专家共识》、《临床试验的电子数据采集技术指导原则》、《以患者为中心的药物临床试验设计技术指导原则（试行）》、《以患者为中心的药物临床试验实施技术指导原则（试行）》等相关文件的要求，包括电子知情同意的签署、电子源数据的采集、存储、输出和应用、远程监察等。

4.2.9.2.3 使用互联网医院的，相关互联网医院应符合国家卫生健康主管部门和国家药品监督管理部门对互联网诊疗的相关要求，包括但不限于《电子病历应用管理规范（试行）》、《互联网诊疗管理办法（试行）》等。持有人应对互联网医院进行定期审计、日常监督，确保互联网医院提供的数据的可靠性。可优选卫健委电子病历系统功能应用水平分级评价高级别（五、六级）的医院。

4.2.9.3 知情同意和隐私保护

持有人及相关方应当遵守伦理和受试者保护的相关法律法规和要求，确保受试者的权益。长期随访

应保护患者的隐私权与知情权，可参考《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）》的相关要求。

4.2.9.4 提高随访依从性的方式

4.2.9.4.1 可通过规范化培训提高医生的患者随访管理意识，来提高医患之间、各中心之间的随访配合度。

4.2.9.4.2 使用互联网医院进行随访的，可在互联网医院平台，发布患者教育相关知识，定期组织线上、线下形式的研讨会、医患沟通会、患者教育会等交流活动，鼓励医患交流，提高患者参与随访的积极性和主动性。

4.2.9.4.3 可遴选优秀的治疗中心经验分享，带动不同角色群体的主观能动性。

参 考 文 献

- [1] U.S.FDA. Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products. 2020
 - [2] EMA. Guideline On Follow-Up of Patients Administered with Gene Therapy Medicinal Products. 2009
 - [3] EMA. Guideline On Safety and Efficacy Follow-Up-Risk Management of Advanced Therapy Medicinal Products. 2008
 - [4] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758
-