

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.002

· 指南 · 共识 ·

基因工程 T 细胞临床研究专家指导意见 (2021)

中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会

[摘要] 目前,越来越多的基因工程 T 细胞临床研究在中国开展,但尚无适用于临床研究中供医生参考的指导意见。中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会针对基因工程 T 细胞临床研究的特点,从开展临床研究医生的角度,对患者的选择、细胞的采集与制备、细胞的储存与运输、围细胞输注期治疗及疗效评价等多方面,组织细胞治疗领域的多名专家,综合国内外研究最新进展并结合临床实践经验,经多次讨论和修改,最终形成《基因工程 T 细胞临床研究专家指导意见(2021)》(以下简称《本指导意见》)。本指导意见旨在为本领域的临床研究医生提供专业指导,保护临床研究中患者的安全并争取最大的获益。

[关键词] 基因工程 T 细胞; 临床研究; 专家共识; 指导意见

[中图分类号] R730.54 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)05-0431-04

Expert guidance for clinical research of genetically engineered T cells (2021)

The Committee of Quality Control and Research of Cell Therapy, China Quality Association for Pharmaceuticals

[Abstract] Clinical research on genetically engineered T cells has been carried out in China; however, there is no professional guidance for doctors to manage the treatment in such clinical research. Therefore, the Committee of Quality Control and Research of Cell Therapy, China Quality Association for Pharmaceuticals focuses on the specialty of clinical research of genetically engineered T cells, and organizes experts in the field to integrate the latest research progress and clinical practices, aiming to provide advices and suggestions on the selection of patients, the collection and preparation of cells, the storage and transportation of cells, as well as give recommendations on the clinical treatment before and after infusion and the evaluation of curative effects. After several rounds of discussion and revision, the Expert Guidance for Clinical Research of Genetically Engineered T Cells (2021) is finally formulated. This guidance aims to provide recommendations for clinical researchers and guard the safety and benefits of patients to the largest extent.

[Key words] genetically engineered T cells; clinical research; expert consensus; guidance

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(5): 431-434. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.002]

基因工程 T 细胞 (genetically engineered T cell) 是指利用基因工程技术进行基因改造,增强了抗肿瘤功能的 T 淋巴细胞,可为肿瘤患者提供抗肿瘤功能增强的细胞免疫治疗^[1]。基因工程 T 细胞通常包括嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞、T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) T 细胞、经过基因编辑的肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL) 等。随着 CD19-CAR-T 细胞在治疗由 B 细胞异常引起的恶性血液肿瘤方面取得巨大成功^[2], 该疗法已在美国、日本和欧盟等国家和地区上市,在全球范围内掀起了 CAR-T 细胞研究的热潮,且适应证的范围也不断扩大^[3],但中国目前尚无任何一款 CAR-T 细胞或治疗技术获批上市,相关研发项目均处在基础研究和临床试验阶段。目前,中国开展的 CAR-T 细胞相关临床研究 (包括研究者发起的研究和注册研究) 已超过上百种。为使中国基因工程 T 细胞临床研究更加规范,保障临床研究中受试患者的权益,促进基因工程 T 细胞领域健康、快速发展,在保障安全的前提下进一步提高临床疗

效,经中国医药质量管理协会细胞治疗质量控制与研究专业委员会组织专家讨论,特制定《本指导意见》。

基因工程 T 细胞的临床研究涵盖了细胞制备和应用的全过程,包括患者选择、细胞采集、制备、运输、临床治疗,其中每个环节都应制定相应的标准操作规程,并按照相应的规程执行,确保每个环节都具有相应的质控标准,保证基因工程 T 细胞临床研究过程的真实性、准确性、完整性和可追溯性,保

[基金项目] 国家重点研发计划重点专项资助项目 (No. 2018YFC1313400); 重大新药创制科技重大专项资助项目 (No.2020ZX09201-009)。Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2018YFC1313400) and the National Science and Technology Major Projects for “Major New Drugs Innovation and Development” of China (No. 2020ZX09201-009)

[执笔人] 赵璇 郑州大学第一附属医院

黄建敏 郑州大学第一附属医院

[通信作者] 夏建川, E-mail: xiajch@mail.sysu.edu.cn

张毅, E-mail: yizhang@zzu.edu.cn

韩为东, E-mail: hanwdrsw69@yahoo.com

证患者在临床试验中各阶段的安全性并提高治疗有效性。基因工程 T 细胞治疗技术在进入临床试验研究前,应当具备完整的临床前安全性和有效性的研究结果、完善的治疗方案和相关的质控标准及疗效评价指标,并通过所在单位学术委员会的学术审查和伦理委员会的伦理审查,获得批准后方可招募患者进行临床研究。

1 患者选择

由于基因工程 T 细胞目前还处于基础研究和临床试验阶段,因此基因工程 T 细胞治疗的临床试验研究,应遵循《药物临床试验质量管理规范》等规范的基本原则,确保临床试验患者的权益和安全是研究者所要考虑的首要因素。根据患者病情所处的阶段、治疗的情况以及细胞基因改造的结构特点等因素,合理选择适合的患者。对于潜在风险大、患者获益不明确的临床研究,尽量选择处于疾病较晚阶段多线治疗失败的患者。此类患者对基因工程 T 细胞治疗的临床获益相对较好,但此部分患者通常存在基础情况较差、病情复杂且进展较快的风险,可能不利于对治疗的安全性和有效性进行评估。若选择疾病处于稍早期或病情较轻的患者接受基因工程 T 细胞治疗,要经过充分的论证,保证患者的治疗过程安全可控,并尽可能降低患者疾病进展的风险。此外,应建立合理的患者筛查程序和标准,不断积累数据,明确精准的获益人群,确保入组患者获益。

2 细胞采集

首先对细胞采集方法及过程的安全性、稳定性进行严格的论证,应具有充分的论证依据;所使用的机器设备、试剂和耗材等应符合国家相关标准并由有资质的供应商提供,且能达到临床使用的质量要求;建立细胞采集标准操作流程、采集过程中的应急预案和采集细胞的合格标准。细胞采集过程要有详细记录,内容包括患者姓名、性别、年龄、唯一编号、细胞采集地点、采集时间、操作人员、设备型号、采集的细胞成分及数量等信息。

3 细胞制备

细胞制备是指从患者血细胞的获得到基因工程 T 细胞制剂成品制备完成,且其质量达到患者使用标准的过程,包括细胞的分离纯化、基因修饰、细胞培养、细胞收集、制剂和质控等系列过程。细胞的制备过程均需要在符合药品生产管理规范(good manufacture practice, GMP)标准条件下进

行。细胞制备过程中所使用到的各种培养基、药品、试剂和直接接触细胞的耗材,都应具有详细产品说明和合格证明,尽量使用质量标准级别高的产品,并经过相应的研究验证,确保其安全性和适用性^[4]。培养基、药品和试剂等应具有详细成分说明,采购和使用流程具有可追溯性。细胞制备过程中,除自体血清外,不得使用任何异体人血清或动物血清;培养过程中应尽量避免使用抗生素。

应当对细胞生产工艺和质量进行系统研究和确认,明确影响产品质量属性的关键工艺步骤和关键工艺参数,并在临床研究过程中随着研究的深入和数据的积累,对工艺关键参数和属性不断优化。规模放大的临床研究开展前应完成系统工艺验证并建立清晰的关键工艺控制参数。

细胞生产企业或机构应建立完整的质量控制体系,对于细胞的制备过程,应建立详细的工艺规程、标准操作规程、质量控制和不合格品废弃标准,保证细胞制备工艺的标准化和稳定性。基因工程 T 细胞涉及 T 细胞的基因改造,应明确基因改造过程中采用的生产质粒用菌株、病毒包装用细胞等的来源、组成和质量控制标准,尤其需要注意转基因片段的基因组整合效率和稳定性、转导所用病毒等的复制能力及残留量等。

细胞制剂制备过程中应尽量少使用辅料,对于已证明其安全性及必须要使用的辅料,应首先选用已经批准可用于人体的辅料;对于未经批准的辅料,需要经过全面、详细的论证与评估,并严格控制辅料的使用量,以确保受试者的安全。应建立细胞制剂质量检验和放行标准,每批细胞应注明来源并加以标记或确定批号;细胞数量应满足临床最低需求。每份细胞制剂应具备以下合格结果后方可放行进行临床应用:细胞的基本特征(细胞数量、活细胞的比例、细胞各亚群比例、效应细胞比例、CAR/TCR 等基因转导效率等),生物学效力(肿瘤细胞杀伤、细胞因子分泌等),理化指标(pH、渗透压),相关杂质残留,无菌检测、支原体检测和内毒素等安全性检测^[4]。细胞产品的放行还需考虑细胞制备过程控制及环境控制符合相关要求。

4 细胞储存与运输

细胞制剂达到放行标准后,进入细胞储存与运输阶段,此过程应建立储存与运输标准操作规程和管理制度。运输和储存过程管理关键点应包括:感染性与非感染性细胞制剂应分开储存以避免交叉污染;细胞制剂的存储应对制剂的储存条件开展长期稳定性和冻融稳定性研究,确定最佳的储存条件,

制定适宜的温度范围和时间期限,并进行温度监控以保证细胞的存活率和功能;细胞制剂在运输过程中不应通过 X 线检测装置,避免对细胞造成损伤;细胞制剂的运输过程应当进行稳定性模拟验证研究,模拟运输的最差条件,如高温季节、运输距离、振动频率和幅度等,应当根据研究验证结果制定适宜的温度范围和时间期限;细胞制剂的储存和运输要有完善的交接和操作记录。

5 围细胞输注期

围细胞输注期是指从患者计划进行基因工程 T 细胞回输,至患者输注细胞后生命体征达到相对稳定的阶段,主要包括患者基本病情的评估和制定输注方案、输注前预处理、细胞输注和输注后密切观察阶段。

为保证患者围细胞输注期的安全,研究者需要为每位患者制定完整详细的临床研究计划。首先明确患者的疾病状况,初步评估患者对将要进行细胞回输方案的耐受性,进而制定详细的回输方案(包括预处理的时间、所用药物及剂量,回输的时间、剂量和输注方式)、随访的检验和检查项目等。随访的频率应主要依据基因工程 T 细胞制剂本身性质的风险高低、在体内维持和作用的时间等来决定,并应根据患者病情轻重及变化适当进行调整。随访内容至少应包括患者的生命体征、体格检查、血常规、肝肾功能、电解质、凝血功能和肿瘤标志物等血液学检测指标,以及 CT、MRI 和 PET-CT 等影像学检查。

细胞输注前应首先检查患者匹配信息、细胞质检报告单、运输记录等文件资料,如发现信息不符或不合格情况等,应及时终止回输计划;细胞输注前还应检查的项目包括:细胞制剂的颜色、是否有渗漏或严重的聚团现象等情况。对于不需冻存的细胞,回输前应保存在规定的温度条件下,保证在规定的有效期内回输,以保证细胞的质量;对于冻存的细胞,使用前应详细检查细胞的储存、运输及温度记录等文件资料,确定符合回输条件后,按照复苏的标准操作规程进行复苏,复苏后观察细胞的颜色及有无聚团现象。静脉回输时,需用输血器建立静脉通路,考虑不同细胞制剂存在过敏反应及发热反应的可能,回输前可考虑给予抗过敏药物和解热镇痛药物以降低不良反应的发生率。患者输注细胞期间应严密观察患者的生命体征和不适反应,应制定严格完善的风险控制措施,在患者出现不良反应时需及时处理,将患者的安全风险降到最低。根据患者出现的不良事件及治疗过程的反应,分析与细胞输注的相关性。细胞回输结束后,需严格归档回

输记录,同时将回输制剂的标签或带标签的制剂袋拍照归档。建立病人的长期跟踪、随访制度,并按规定进行随访、记录;建立细胞样本存档的标准操作程序,样本和文本数据保存期限原则上不低于 15 年^[5]。

由于基因工程 T 细胞的结构、制造工艺及患者的使用时机等个体化差异,不同机构或同一机构不同患者的细胞输注剂量可能存在不同程度的差别。因此细胞治疗初期,需进行剂量探索,探索细胞制剂的安全剂量范围甚至最大耐受剂量。必要时采用剂量爬坡设计,保证患者的安全是治疗的前提^[6]。密切观察患者病情变化,是否有脱靶效应相关的不良反应产生,如发现不良反应应及时对症治疗。

细胞制剂回输后,要监测患者输注细胞在体内的活化、增殖等情况,并通过外源基因拷贝数和流式细胞分析技术检测基因工程 T 细胞的数量及比例变化,全面分析细胞在体内的扩增和存活情况。通过对患者的细胞亚群和血清中细胞因子的变化分析输注细胞在体内的作用情况。

通过检测患者体内外源基因拷贝、基因工程 T 细胞数量、细胞亚群及比例变化,全面分析细胞在体内的扩增和存活情况;同时检测血清中细胞因子的变化以明确输注细胞在体内的免疫反应。细胞因子的释放水平与患者的不良反应密切相关^[7],针对特异性细胞因子的抗体,如 IL-6 受体的单克隆抗体托珠单抗等已被批准应用于不良反应的处理^[8]。此外,失控的细胞因子风暴可以考虑应用血液净化技术进行紧急处理,如血液滤过和血浆置换已被报道可快速清除 CAR-T 细胞治疗中产生的大量细胞因子。

6 疗效评估

患者进行基因工程 T 细胞输注后,经过密切观察期,患者进入定期随访阶段。随访的内容应当包括但不限于以下内容:患者的生命体征和体格检查(一般体格检查、ECOG 评分、心率、血压、呼吸频率、脉搏和体温等)、不良反应(在细胞输注过程中发生的及输注完成后出现的)、实验室检查(血常规、血生化、凝血功能和传染病病原体等)、影像学检查(CT、MRI 等)等。

细胞输注后,要对患者接受治疗后的安全性和有效性进行评估。基因工程 T 细胞制备工艺复杂,并且能在人体内长期存活及发挥持久性作用,因此患者接受细胞治疗后的安全评估,需要进行短期及长期的观察随访^[9]。毒性和不良反应可按照美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)的不良反应通用术语标准(common terminology criteria

adverse events, CTCAE) 5.0 版进行评估。对输注细胞引起的细胞因子相关综合征 (cytokine associated syndrome, CRS) 及免疫效应细胞相关的神经毒性综合征 (immune effector cell-related neurotoxicity syndrome, ICANS) 的评估, 可参照美国移植和细胞疗法协会 (American Society for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT) 2019 年标准化分级的共识指导原则。基因工程 T 细胞涉及基因编辑, 因此可复制的反转录病毒 (replication competent retrovirus, RCR)、成瘤性和致瘤性等安全指标也应当受到重视。

患者接受基因工程 T 细胞治疗后, 在保证患者安全的前提下, 要对患者治疗效果进行评估。因细胞治疗使用的是免疫活性细胞, 为维持细胞在体内的生物学功能, 在细胞进入体内的一定时间内应尽量避免化疗、放疗等对细胞活性及功能有影响的治疗, 但可制定合理的联合治疗方案: 如化疗、放疗后进行细胞治疗, 或靶向药物联合细胞治疗, 或免疫检查点抑制剂联合细胞治疗等^[10]。需要及时对患者细胞治疗效果进行评价, 若出现病情的持续进展, 单独进行细胞治疗的患者应及时进行其他治疗或联合治疗。实体瘤患者按照实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 对靶病灶进行评估。其他如血液系统恶性肿瘤, 均可参照相关诊疗指南进行疗效评判。

7 结束语

基因工程 T 细胞的生产过程高度个体化, 技术复杂, 且需要一定的生产周期。因此, 要考虑选择不能从现有治疗手段中获益的患者进行基因工程 T 细胞输注治疗, 使之符合相关的伦理规范要求, 并及时判断患者的病情变化, 从而决定是否给患者进行细胞输注。在细胞的制备、运输和回输等环节中出现而可能会导致不良后果的, 都应及时停止细胞的输注计划。细胞的生产应遵循 GMP 的基本原则, 保证细胞制品的安全性和稳定性。基因工程 T 细胞的临床研究, 应在充分的体外实验、动物实验中验证安全性和疗效后, 再制定科学的临床试验研究方案和计划, 并经医院的伦理委员会和学术委员会的严格审查批准, 按照临床试验的研究方案实施。通过早期临床试验研究初步评价细胞的安全性、药代动力学及剂量探索和初步的有效性, 以作为支持开展后续临床试验研究的依据。临床试验研究前应认真评估可能发生的医疗风险, 制定相应的措施, 尽量减少受试患者承担的风险, 确保医疗安全。

基因工程 T 细胞临床研究专家指导意见 (2021) 参与讨论及起草专家名单:

张毅	郑州大学第一附属医院
夏建川	中山大学肿瘤防治中心
韩为东	解放军总医院第一医学中心
任秀宝	天津肿瘤医院
钱其军	上海大学医学院
蒋敬庭	苏州大学附属第三医院
孙凌云	南京大学医学院附属鼓楼医院
黄波	中国医学科学院基础医学研究所
崔久崑	吉林大学第一医院
徐祥	陆军军医大学陆军特色医学中心

[参 考 文 献]

- [1] FESNAK A D, JUNE C H, LEVINE B L. Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(9): 566-581. DOI: 10.1038/nrc.2016.97.
- [2] SCHUSTER S J, SVOBODA J, CHONG E A, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2545-2554. DOI: 10.1056/NEJMoa1708566.
- [3] HONG M, CLUBB J D, CHEN Y Y. Engineering CAR-T cells for next-generation cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(4): 473-488. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.07.005.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2017-12-22) [2021-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxgggt/ylqxzhdyz/20171222145101557.html>.
- [5] 中国医药生物技术协会. 医疗机构管理嵌合抗原受体T细胞治疗产品临床应用的规范[S/OL]. (2021-02-01) [2021-03-10]. <http://www.cmba.org.cn/common/20210203/20210203.html>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(征求意见稿) [EB/OL]. (2020-09-30) [2021-03-10]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id060e801824cfa767>.
- [7] NEELAPU S S, TUMMALA S, KEBRIAIEI P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1): 47-62. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
- [8] JUNE C H, SADELAIN M. Chimeric antigen receptor therapy[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 64-73. DOI: 10.1056/NEJMra1706169.
- [9] Center for Biologics Evaluation and Research. Long term follow-up after administration of human gene therapy products [EB/OL]. (2020-02-30)[2021-03-10]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/long-term-follow-after-administration-human-gene-therapy-products>.
- [10] JUNE C H, O'CONNOR R S, KAWALEKAR O U, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1361-1365. DOI:10.1126/science.aar6711.

[收稿日期] 2021-03-01

[修回日期] 2021-04-26

[本文编辑] 黄静怡