

嵌合抗原受体 T 细胞治疗血液系统肿瘤 说明书撰写要求的探讨

Considerations on package inserts for chimeric antigen receptor T cells indicated for hematological malignancy

赵晨阳, 黄云虹, 王 晶,
鲁 爽

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

ZHAO Chen - yang ,
HUANG Yun - hong ,
WANG Jing , LU Shuang

(Center for Drug Evaluation , National
Medical Products Administration , Beijing
100076 , China)

作者简介: 赵晨阳(1990 -) , 女 , 博士 , 助理研究
员 , 主要从事细胞和基因治疗产品临
床审评和监管政策研究
通信作者: 鲁爽 , 研究员
Tel: (010) 80995678
E - mail: lush@ cde. org. cn

摘要: 我国已有多款嵌合抗原受体 T 细胞上市 , 该类产品给血液系统恶性肿瘤患者带来新的治疗选择。与其他药品相比 , 这类活的细胞产品在临床中的应用具有一定的特殊之处。说明书是承载药品基本信息、安全性、有效性数据等内容的载体 , 是医务人员和患者合理用药的重要依据。本文主要探讨嵌合抗原受体 T 细胞说明书的撰写要求 , 并进行案例分析 , 以期为该类产品说明书的撰写提供参考 , 并增进临床应用中對说明书的理解。

关键词: 嵌合抗原受体 T 细胞; 说明书; 临床应用

DOI: 10. 13699 / j. cnki. 1001 - 6821. 2024. 03. 034

中图分类号: R97 文献标志码: C

文章编号: 1001 - 6821(2024) 03 - 0472 - 05

Abstract: A number of chimeric antigen receptor T cells have been marketed in China , which bring new therapeutic options for patients with hematologic tumors. Compared with other drugs , the clinical application of such living cell products has certain special features. Package insert is the carrier of basic information , safety and effectiveness data of drugs , and is an important basis of rationally use for medical personnel and patients. In this paper , we mainly discuss the requirements for writing package inserts of chimeric antigen receptor T cells with cases , in order to provide reference for package inserts and improve the understanding in clinical application.

Key words: chimeric antigen receptor T cell; package insert; clinical application

近年来 , 细胞治疗产品的研发取得快速进展 , 细胞类型、靶点和基因修饰类型呈现出多样化和差异化 , 适应证范围也进一步扩大。目前 , 我国已有上百款产品经临床试验默示许可处于临床试验阶段^[1] , 多款产品处于关键临床试验阶段或上市许可申请审评过程中 , 4 款嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells , CAR - T) 产品的临床试验取得了显著的疗效 , 获得我国药品监管机构上市许可^[2-5] , 为血液系统恶性肿瘤患者提供了新的治疗选择。

药品说明书包含药品基本信息 , 药品安全性、有效性数据等重要内容 , 是医务人员和患者合理用药的重要依据^[6]。鉴于 CAR - T 细胞产品生产原材料的获取、体外的制备过程、回输前淋巴细胞清除预处理、回输细胞量的表征、临床应用过程中风险的控制等的特殊性 ,

其说明书应是医务人员和患者应重点关注的内容之一。《化学药品及生物制品说明书通用格式和撰写指南》^[7]对说明书的格式做出了要求。本文主要结合 CAR-T 细胞的特点,探讨 CAR-T 细胞说明书的撰写要求,并结合案例进行说明,为药品注册申请人在准备申报资料时撰写说明书提供参考,进一步增进临床应用中对说明书的理解。

1 药品名称

根据《中华人民共和国药典》2020 年版三部《生物制品通用名称命名原则》,细胞治疗类生物制品原则上应采用世界卫生组织国际非专利名称(International Nonproprietary Name, INN),英文 INN 由前缀+词干 1(基因操作方式)+词干 2(细胞类型)+细胞后缀(-cel)组成。中文 INN 以后缀“赛”(-cel)作为药学类别的区分,原则上采用音译为主的方式^[8]。例如阿基仑赛注射液^[9]、瑞基奥仑赛注射液^[10]、伊基奥仑赛注射液^[4]、纳基奥仑赛注射液。

2 成份

明确活性成份,并列所有辅料。如“本品的活性成份为瑞基奥仑赛。瑞基奥仑赛为表达 CD19 特异性嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)的自体 T 细胞混悬液。辅料包括细胞冻存液(含二甲基亚砜)、复方电解质注射液、人血白蛋白”^[10]。

3 性状

与质量标准中【性状】项保持一致。如阿基仑赛注射液的【性状】描述为“本品为冻存于产品袋中的细胞混悬液,输注前需要复融,复融后的产品为白色至红色的细胞混悬液。”^[9]

4 适应证

目前批准的 CAR-T 细胞可用于治疗多种血液系统肿瘤,以及同一种血液肿瘤的不同人群。应描述适用的人群、适用的疾病和该药的治疗地位(如治疗线数)。对于附条件批准品种,也应在本项下注明。如“本品用于治疗:1) 经过二线或以上系统性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、3b 级滤泡性淋巴瘤、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL-6 重排(双打击/三打击淋巴瘤)。本品为附条件批准上市,更多的有效性和安全性数据待上市后研究提供。2) 经过二线或以上系统性治疗的成人难治性或 24 个月内复发的滤泡性淋巴瘤,包括组织学分级为 1、2、3a 级的滤泡性淋巴瘤。本适应症为附条件批准上市,更长时间的有效性数据

待上市后研究提供”^[10]。

5 规格

对于给予固定细胞量、不需根据患者体质量换算输注细胞量的,通常以每单位制剂中的药液体积及有效成分标示量表示,如瑞基奥仑赛注射液【规格】描述为“每支体积约为 5 mL,含不低于 25×10^6 CAR-T 细胞”^[10]。对于需要根据患者体质量换算输注细胞量的产品,列出制剂体积以及给药剂量,如阿基仑赛注射液【规格】描述为“本身体积约为每袋 68 mL,目标剂量为 2.0×10^6 个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体质量(可接受范围: $1.5 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^6$ 个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体质量),最高为 2.0×10^8 个抗 CD19 CAR-T 细胞/剂量”^[9]。CAR-T 细胞生产过程中包括对 T 细胞进行 CAR 基因修饰,但基因修饰的效率通常无法达到 100%,制剂中可能包含未经基因修饰的 T 细胞。CAR 基因修饰的 T 细胞是起主要作用的成份,因此,【规格】通常以 CAR 阳性细胞量为计。

6 用法用量

该部分主要列出剂量和给药方法。

剂量一般根据确证性临床试验中使用剂量的结果来确定,需关注是否为固定给药剂量,或者根据患者体质量计算使用剂量,通常以 CAR 阳性细胞量为计。目前批准的 CAR-T 细胞均为以患者外周血为原材料,仅限自体输注。随着异体通用型 CAR-T 细胞研发的进展,未来也可能上市使用。因此,应根据 CAR-T 细胞产品的特点,明确是否仅限自体使用。

给药前准备和给药方法可包括患者的准备、细胞的准备、使用方法、输注后对患者的监测等环节。患者的准备如淋巴细胞清除预处理和为降低药物不良反应而预防性用药等,如阿基仑赛注射液说明书中相关内容“预处理本品输注前的第 5、4 和 3 天静脉输注环磷酰胺 $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 和氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 进行清除淋巴细胞化疗。输注前用药本品输注前约 1 h,口服对乙酰氨基酚 $500 \sim 1\,000 \text{ mg}$ 和口服或静脉使用苯海拉明 $12.5 \sim 25.0 \text{ mg}$ 。由于皮质类固醇激素可能干扰本品的活性,故应避免预防性系统性使用皮质类固醇激素”^[9]。

细胞的准备可包括细胞的复苏的步骤和条件、复苏后的保存条件和保存时间、弃去多余细胞的体积计算和步骤(如适用)等。如为自体使用,给药时,还需核对产品与患者的信息。

使用方法可包括对医疗机构和医务人员的要求、急救药物和设备的准备、输注器的要求、输注时间和速度要求、输注用具和产品包装等的处理等。对于仅

限自体使用的还应核对患者信息。

给药后对患者的监测,明确监测时间和监测内容,确保急救药物的配备,明确需就医的时机。如“输注中和输注后4 h,需密切关注患者生命体征,包括体温、血压、心率、呼吸、血氧饱和度。”“建议输注后2周内,患者留院监测(至少每天1次),以便监测可能出现的细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性(neurotoxicity, NT)症状和体征。一旦出现药物说明书中所列出的相关症状或体征,需立即联系治疗医师进行治疗”^[10]。

7 药物不良反应

药物不良反应,指临床试验中发生的任何与试验用药品可能有关的对人体有害或者非期望的反应^[11]。该项内容也是临床应用过程中,医务工作者和患者特别关心的内容。【不良反应】项下可根据临床试验开展情况,详细列出国内临床试验、全球临床试验以及上市后发现^[12]、长期随访^[13]发现的药物不良反应,并列出现特殊关注的药物不良反应。CAR-T细胞治疗前一般经淋巴细胞清除预处理,细胞回输患者体内后,会受到肿瘤抗原的刺激而扩增, CAR-T细胞与靶细胞的结合会产生细胞杀伤效应,清除肿瘤细胞的同时也产生了大量的药物不良反应,且有些药物不良反应的级别较高。不同靶点的作用机制、不同产品的生产工艺、不同适应证人群的基线状态,均可能影响发生药物不良反应的类型和级别,应根据临床试验的结果来具体描述。

例如靶向CD19的阿基仑赛注射液在我国淋巴瘤患者中开展的临床试验,96%受试者发生与淋巴细胞清除预处理相关的药物不良反应,主要表现为血液系统异常。100%患者发生与本品相关药物不良反应。发生率≥20%的药物不良反应包括发热、白细胞计数降低、血清铁蛋白升高、中性粒细胞计数降低、C反应蛋白升高、贫血、肝功能异常、细胞因子异常、血纤维蛋白原降低、免疫球蛋白减少、低钾血症、低血压、心率升高、血小板计数降低、腹泻、心力衰竭、震颤、乏力、低钙血症、肌痛、头痛、血乳酸脱氢酶升高、体质量降低^[9]。

靶向CD19的瑞基奥仑赛注射液在我国大B细胞淋巴瘤患者中开展的临床试验,治疗后24个月药物不良反应发生率为91.5%,发生率≥20%的药物不良反应包括中性粒细胞减少症、发热、白细胞减少症、CRS、免疫球蛋白降低、血小板减少症、淋巴细胞减少症和神经毒性。瑞基奥仑赛注射液在我国滤泡性淋巴瘤患者中开展的临床试验,治疗后6个月药物不良

反应发生率为92.9%,发生率≥20%的药物不良反应包括中性粒细胞减少症、白细胞减少症、免疫球蛋白降低、发热、淋巴细胞减少症、CRS、血小板减少症、白细胞介素水平升高和贫血^[10]。

靶向B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)的伊基奥仑赛注射液在我国复发/难治性多发性骨髓瘤患者中开展的临床试验,药物不良反应发生率为100%,3级及以上的药物不良反应发生率为93.7%。发生率≥10%的药物不良反应包括发热、细胞因子释放综合征、低丙种球蛋白血症(低丙种球蛋白血症、实验室检查免疫球蛋白G<500 mg·dL⁻¹)、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、血小板计数降低、淋巴细胞计数降低、贫血、血乳酸脱氢酶升高、肝功能异常(谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、γ-谷氨酰转氨酶升高、肝功能异常)、低球蛋白血症(低球蛋白血症、球蛋白降低)、低钾血症、感染性肺炎、凝血障碍(血纤维蛋白原降低、活化部分凝血活酶时间延长、凝血酶原时间延长、国际标准化比率升高、凝血障碍)、呕吐、血碱性磷酸酶升高、低白蛋白血症、纤维蛋白D-二聚体升高、低钙血症、咳嗽(咳嗽、咳痰)、腹泻、低血压、N末端脑利钠肽激素原增加、心动过速(窦性心动过速、心率升高)、上呼吸道感染(上呼吸道感染、鼻咽炎)、α-羟丁酸脱氢酶升高、低钠血症、病毒感染(带状疱疹、巨细胞病毒感染、BK病毒感染)、水肿(外周水肿、面部水肿、局部水肿)^[4]。

特殊关注的药物不良反应,需要在科学和医学上额外的关注。详细列出特殊关注的药物不良反应,有助于预防、评估和管理。靶向CD19的CAR-T细胞产品可能特殊关注细胞因子释放综合征、神经毒性、严重感染、血细胞减少、低丙种球蛋白血症等^[9-10]。靶向BCMA的CAR-T细胞产品可能特殊关注的药物不良反应与靶向CD19 CAR-T细胞产品基本相同,另外还关注凝血障碍等^[4]。

8 禁忌^[9-10]

应当列出禁止应用该药品的人群或者疾病情况。CAR-T细胞的【禁忌】通常描述为“对活性成份或任何辅料有超敏者禁用。”

9 注意事项

包括需要特别警惕的严重的或有其他临床价值的药物不良反应的警告和注意事项,描述其临床表现和后果以及流行病学特点(如,发生率、死亡率和风险因素等)、识别、预防和处理。

例如靶向CD19 CAR-T细胞产品和靶向BCMA CAR-T细胞产品的【注意事项】均涉及一般注意事

项、伴随疾病、细胞因子释放综合征、神经系统毒性、严重感染、病毒再激活、血细胞减少症、低丙种球蛋白血症、超敏反应、继发性恶性肿瘤、肿瘤溶解综合征等^[9-10]。靶向 CD19 CAR-T 产品注意事项还包括原发性中枢神经系统淋巴瘤,靶向 BCMA CAR-T 细胞产品注意事项还包括孤立性髓外浆细胞瘤、合并浆细胞白血病的多发性骨髓瘤等。

以细胞因子释放综合征为例,细胞因子释放综合征是 CAR-T 细胞特殊关注的药物不良反应,如不及时治疗,可能危及生命。因此,细胞回输后,应注意对患者做好监测,并根据分级情况,采取对应的治疗措施。CAR-T 细胞说明书中列出了急救药物的配备、患者最少住院时间、对患者的监测、鉴别诊断、分级和管理措施等内容^[9-10]。

如为自体 CAR-T 细胞产品,细胞制备过程中,患者可能发生疾病进展或出现新的症状等,可能出现细胞制备成功时患者不具备回输条件,本项下可列出患者需延迟输注的情况。

10 临床药理

临床药理包括作用机制、药效学、药代动力学、遗传药理学。CAR-T 细胞的作用机制一般包括与表达靶点的靶细胞结合,激活 CAR 结构中的共刺激域,诱导 CAR-T 细胞活化和增殖,对靶细胞产生杀伤作用等。药效学主要描述靶细胞数、细胞因子和趋化因子的变化情况。对于 BCMA 靶点的 CAR-T 细胞治疗产品,还建议关注可溶性 BCMA (soluble BCMA, sBCMA) 的变化^[4,14]。药代动力学主要描述 CAR-T 细胞在体内的变化情况。必要时可考察基线人口统计学特征、基线肿瘤负荷、桥接治疗、合并用药、药物不良反应发生情况、疗效、使用托珠单抗和皮质类固醇等情况等因素,对药效学和药代动力学的影响^[9-10,14]。

11 临床试验

主要描述试验方案设计(如随机、盲法、对照)、关键入组标准、给药方法、有效性终点以及主要试验结果等。对于附条件批准品种,也要注明本品为基于替代终点(或中间临床终点或早期临床试验数据)获得附条件批准上市,暂未获得临床终点数据,尚待上市后进一步确证。

如瑞基奥仑赛注射液临床试验设计部分描述如下:“该试验的 I 期研究部分主要评估了瑞基奥仑赛注射液治疗复发难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(re-lapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma, r/r B-NHL) 成年患者的安全性,并确定 100×10^6 、

150×10^6 CAR-T 细胞剂量作为后续 II 期研究的推荐剂量;II 期研究为一项随机、开放、多中心、单臂研究,评估瑞基奥仑赛注射液的有效性和安全性。II 期研究分为两个队列,A 队列为经过 ≥ 2 线治疗的复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤患者,……B 队列为经过 ≥ 2 线治疗的复发/难治性滤泡性淋巴瘤患者,……”^[10]。

瑞基奥仑赛注射液成人复发/难治性滤泡性淋巴瘤临床试验结果部分描述如下:“……27 例疗效评估患者中,研究者评估第 3 个月末的完全缓解率(complete response rate, CRR) 为 85.19%,客观缓解率(overall response rate, ORR) 为 100%,其中 23 例患者完全缓解(complete remission, CR) 4 例患者部分缓解(partial remission, PR)。6 个月末的 CRR 为 77.78%, ORR 为 92.59%,其中 21 例患者 CR 4 例患者 PR,1 例疾病稳定(stable disease, SD) 以及 1 例疾病进展(progressive disease, PD)。最佳完全缓解率(best complete response rate, bCRR) 为 92.59%,最佳客观缓解率为 100%……”^[10]。

根据 CAR-T 细胞治疗的特点,考虑产品制备(自体来源)、可能需要桥接治疗、淋巴细胞清除预处理、疾病进展情况可能需要推迟治疗等情况,还需关注单采到回输的时间、制备失败的数量(比例)、预处理的情况、桥接治疗的情况、未回输的受试者数量(或比例)、回输剂量和回输时间的情况^[9-10,15]。

12 药理毒理

包括药理作用和毒理研究内容。药理作用主要介绍 CAR 结构组成,及 T 细胞活化、杀伤的过程。如瑞基奥仑赛注射液的药理作用为“瑞基奥仑赛注射液是通过基因修饰技术将靶向 CD19 的 CAR 表达于 T 细胞表面而制备成的自体 T 细胞免疫治疗产品,主要包含 CD3⁺CD8⁺T 细胞和 CD3⁺CD4⁺T 细胞两大细胞亚群。CAR 由 FMC63 单克隆抗体来源的单链抗体、IgG4 铰链区、CD28 跨膜结构域、4-1BB 共刺激结构域和 CD3 ζ 活化结构域构成。CD3 ζ 信号对启动 T 细胞活化和抗肿瘤活性至关重要,而 4-1BB 信号则起着促进瑞基奥仑赛扩增和延长存续时间的作用。CAR 识别 CD19 阳性表达的细胞,诱导 CAR-T 细胞的活化和增殖,释放炎性细胞因子,发挥对靶细胞的杀伤作用”^[10]。

毒理研究部分,如为基于具有整合性载体介导的基因修饰,则需对基因组插入位点进行分析 and 描述^[16]。瑞基奥仑赛注射液的毒理研究为“对 23 名捐赠患者来源的 CAR-T 细胞产品的基因组插入位点进行了分析,未见关注基因附近有优先整合或存在插

