

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

Specification for hospital in management of clinical application of chimeric antigen
receptor T cell marketed products

2021 - 02 - 01 发布

2021 - 02 - 01 实施

中国医药生物技术协会 发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 基本要求	2
5 设施和设备	3
6 人员	4
7 制度和程序	6
8 质量管理	6
9 治疗	7
10 记录和标识	8
参考文献	9

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这些专利的责任。

本文件由中国医药生物技术协会提出并归口。

本文件起草单位：中国医药生物技术协会、中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所）、国家血液系统疾病临床医学研究中心、实验血液学国家重点实验室、华中科技大学同济医学院附属同济医院、北京博仁医院、上海儿童医学中心、华中科技大学同济医学院附属协和医院、北京大学肿瘤医院、中国人民解放军总医院、苏州大学附属第一医院、北京大学第三医院、北京大学人民医院、天津市肿瘤医院、南京传奇生物科技有限公司、北京诺华制药有限公司。

本文件主要起草人：吴朝晖、张权宇、程涛、王建祥、周剑峰、童春容、陈静、胡豫、朱军、韩为东、吴德沛、赵荣生、黄晓军、任秀宝、张英驰、王迎、王敏、黄亮、邓碧萍、梅恒、宋玉琴、应志涛、范晓虎、Karin Heidenreich、王瑶、薛胜利、常英军、孙倩、李佳、张洪龙、朱斐、李昂、王晓熙。

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

1 范围

本文件对医疗机构使用 CAR-T 细胞治疗产品在设施和设备、人员、制度和程序、质量管理、治疗、记录和标识方面作了规定。

本文件适用于医疗机构对嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T 细胞）治疗上市产品临床应用的管理。

本文件不适用于未上市 CAR-T 细胞治疗产品在医疗机构的临床应用。

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。

CMBA/T 004.1—2018 《嵌合抗原受体修饰 T 细胞（CAR-T 细胞）制剂制备质量管理规范》

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

不良事件 adverse event

接受外周血单个核细胞采集或 CAR-T 细胞治疗后出现的任何不利的医学事件，且不一定与操作或治疗有因果关系。

3.2

不良反应 adverse reaction

CAR-T 细胞治疗产品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。

3.3

外周血单个核细胞 peripheral blood mononuclear cell, PBMC

外周血中具有单个核的细胞，包含淋巴细胞、单核细胞、树突状细胞和其他少量细胞（造血干细胞等）。

3.4

CAR-T 细胞治疗产品 chimeric antigen receptor T cell therapy product

经过基因工程修饰，可表达被导入的含有抗原识别片段、T 细胞受体活化分子、共刺激信号等信号分子的 CAR 基因的 T 细胞产品。

3.5

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

一种非抗原特异性毒性，是由于高水平的免疫激活而产生的。

3.6

标准操作程序 standard operating procedures, SOP

用统一的格式制定的处理某一事件的操作步骤和要求的详细说明。

3.7

质量管理 quality management

细胞治疗项目中质量评估、保证、控制和改进的综合措施。

3.8

标识 label

粘贴或附着在对象上的用于区分不同对象的标记、注释或条码。

4 基本要求

4.1 医疗机构具备开展自体造血干细胞移植资质或其他细胞治疗条件，并且能满足各种 CAR-T 细胞治疗特异性的操作要求。

4.2 应具备为患者提供住院治疗的条件。

4.3 开展 CAR-T 细胞治疗应组建一个综合医疗团队，其中，团队负责人应为开展过 CAR-T 细胞治疗临床试验或者具有 CAR-T 细胞治疗相关背景的主任医师；团队成员中，至少包括经过细胞治疗培训和/或经验丰富的主治医师与负责提供药物知识和药事服务的药剂师各一名，以及若干经过培训的护士。

4.4 在治疗项目启动前，医疗机构与 CAR-T 细胞治疗产品生产企业宜在书面协议中对以下内容进行规定：

- a) 产品适用患者的标准；
- b) PBMC 采集要求；
- c) PBMC 的临时储存和运输的要求；
- d) CAR-T 细胞治疗产品接收和使用前，标识与患者信息的核对、记录程序；
- e) 产品输注之前的操作步骤及标准的设备配置；
- f) CAR-T 细胞治疗产品制备与应用整个流程的追溯和管理措施；
- g) 发生 PBMC 采集取消或延迟，以及患者在细胞输注前任何阶段不能继续接受 CAR-T 细胞治疗等情况时的沟通、处理和记录程序；
- h) 明确双方在整个 CAR-T 细胞治疗项目执行中的责任。

4.5 PBMC 分离工艺和处理设施应符合生产企业的要求和药品生产质量管理规范。

4.6 医疗机构应具备全血计数检测能力，以及 CAR-T 细胞治疗不良反应相关的检验能力，如细胞因子的临床检测等。

4.7 医疗机构应具备 CAR-T 细胞治疗不良反应的处理能力。

5 设施和设备

- 5.1 应有与开展 CAR-T 细胞治疗相适应的病房。
- 5.2 应有用于细胞采集和分离的指定区域或实验室。
- 5.3 应有 PBMC 采集、CAR-T 细胞治疗产品复苏的相应设备，如全自动血细胞分离机、水浴锅等。
- 5.4 PBMC 采集和 CAR-T 细胞治疗中使用的设施和设备应符合医疗要求。
- 5.5 应设有药房，建立 CAR-T 细胞治疗相关药物清单，如托珠单抗或者其他可用于治疗细胞因子释放综合征的药物等，应能 24 小时提供患者治疗所需的药物。
- 5.6 应设有重症监护室（ICU）或具有其他同等的风险应对能力，以应对可能发生的严重不良反应。
- 5.7 应有细胞采集、分离所需物料（包括耗材、试剂）的固定存储区域。
- 5.8 如需要在医疗机构进行 T 细胞分离，应设有细胞处理实验室，并配备具有相应资质的实验人员。

6 人员

6.1 原则

开展 CAR-T 细胞治疗，医疗机构应具备相应的医疗团队，包括医疗团队负责人、医生、护士、药剂师和其他支持人员等。如治疗儿童患者，医疗团队应具备儿科专业知识和经验，至少包括一名具备儿科执业资质的主治医师及以上职称的医生。

6.2 医疗团队负责人

- 6.2.1 应取得《医师执业证书》，具有主任医师职称，有十年及以上的临床经验。
- 6.2.2 应具有两年以上负责细胞治疗临床管理的经验。
- 6.2.3 应对 CAR-T 细胞治疗项目的所有环节进行监督，包括质量管理、患者的选择和护理以及细胞的采集分离和临时储存。
- 6.2.4 应对治疗过程中所有参与的工作人员提供的服务进行监督，包括医疗服务和支持服务。
- 6.2.5 应每年定期参加与细胞治疗有关的继续教育活动，包括细胞治疗及其相关的培训、讲座和研讨会等。

6.3 医疗团队医生

- 6.3.1 应取得《医师执业证书》。
- 6.3.2 负责下列工作，应有相应经验或接受过培训：
 - a) 细胞治疗；
 - b) 细胞采集不良事件的处理；
 - c) CAR-T 细胞治疗适应证的选择；
 - d) 患者的选择、评估与管理；
 - e) 患者的知情同意；
 - f) 细胞制品标识的使用；
 - g) CAR-T 细胞治疗不良反应的判断、甄别与处理，不良反应包括但不限于细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征、严重神经毒性、造血细胞减少和脑水肿等；
 - h) 疼痛的监测和管理；
 - i) 治疗结果的评估。
- 6.3.3 应每年定期参加与细胞治疗有关的继续教育活动，包括细胞治疗及其相关的培训、讲座和研讨会等。

6.3.4 应具有细胞采集、保存和细胞产品输注等方面的知识或接受过培训。

6.3.5 应定期接受并通过医院 CAR-T 细胞治疗能力考核，并记录存档。

6.4 医疗团队护士

6.4.1 应取得《护士执业证书》。

6.4.2 应接受过正规培训，在住院部相关科室工作两年以上，并在相关疾病治疗领域具有患者管理方面的经验。

6.4.3 负责下列工作，应有相应的经验或接受过培训：

- a) PBMC 采集操作；
- b) 细胞制品相关标识的使用；
- c) CAR-T 细胞治疗产品的输注；
- d) CAR-T 细胞治疗过程中不良反应的护理干预措施（由医生下达医嘱），不良反应包括但不限于细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征、严重神经毒性、造血细胞减少和脑水肿等；
- e) 在 CAR-T 细胞治疗过程中需要立即通知医疗团队主治医师的其他紧急情况及其处理；
- f) 治疗药品的管理；
- g) 血液制品的管理。

6.4.4 应接受与 CAR-T 细胞治疗产品相关的其他培训，并记录存档。

6.5 药剂师

6.5.1 应在医院获得主管药师以上的职称。

6.5.2 应掌握相关的知识或接受过培训：

- a) CAR-T 细胞治疗产品的适应证、剂量和不良反应；
- b) 治疗性药物监测，包括但不限于抗感染药物、免疫抑制剂、抗癫痫药物和抗凝血剂等；
- c) 临床需要的其他药品，并了解药物与药物的相互作用以及药物与食物的相互作用等；
- d) 产品出入库管理，掌握 CAR-T 细胞治疗产品的贮存条件和运输环节。

6.5.3 应参与制定和实施药物管理有关的指南或标准操作程序。

6.5.4 应接受与 CAR-T 细胞治疗产品相关的其他培训，并记录存档。

6.6 支持人员

治疗过程中应有可随时提供专业支持的学科专家，包括但不限于普外科、心胸内科、重症监护、消化内科、传染病科、病理科、精神病科、放射治疗科、检验科、神经科、皮肤科等专家。

其他支持人员包括但不限于社会服务人员、心理服务人员、理疗服务人员、数据管理人员等，在提供服务前应经过培训，以满足接受 CAR-T 细胞治疗患者的相关需求。

7 制度和程序

7.1 应建立文件管理制度，系统地设计、制定与 CAR-T 细胞治疗相关的制度和程序。

7.2 应建立与 CAR-T 细胞治疗相关的书面质量管理文件，包括质量管理体系、标准操作程序等。

7.3 使用电子系统进行管理时，应制定电子系统的管理规范，规范电子系统的开发、安装、人员培训、数据完整性的监控、系统维护、备份等工作。

7.4 应制定下列相应制度并定期进行审核，包括：

- a) 患者信息保密制度；
- b) 患者知情同意制度；
- c) CAR-T 细胞治疗产品的入库和出库管理制度；
- d) 患者随访跟踪制度；
- e) CAR-T 细胞治疗项目质量管理的审查制度；
- f) 差错、事故、严重不良事件和投诉的调查、处理、报告和整改的制度；
- g) CAR-T 细胞治疗的纸质和电子文件资料的保存制度；
- h) CAR-T 细胞治疗操作终（中）止的制度。

7.5 应制定相应的标准程序并定期进行审核，包括：

- a) 患者评估和管理的标准和操作规程；
- b) PBMC 采集的标准操作规程；
- c) 如需要，可制定 PBMC 冻存和临时存储的操作程序；
- d) CAR-T 细胞治疗产品输注前患者的准备程序；
- e) CAR-T 细胞治疗产品输注的操作程序；
- f) CAR-T 细胞治疗过程中不良反应管理的操作程序，至少包括：不良反应的监测和检查，不良反应的处理及单抗药物的使用，重症监护病房或急诊科的转诊，不良反应的护理等；
- g) 差错、事故、严重不良事件和投诉的调查、处理、报告和整改的程序；
- h) CAR-T 细胞治疗操作终（中）止的程序。

8 质量管理

8.1 医疗机构应将 CAR-T 细胞治疗纳入院内质量管理体系进行管理。

8.1.1 应明确医疗机构 CAR-T 细胞治疗管理的组织结构、岗位职责、责任人及其联系方式。

8.1.2 医疗机构宜参照药事管理程序，遴选 CAR-T 细胞治疗产品，并对其资质进行审查、备案。

8.1.3 医疗机构的药剂科应与临床科室共同制定 CAR-T 细胞治疗产品的传输、使用流程，参与 CAR-T 细胞治疗产品验收等工作。

8.2 CAR-T 细胞治疗项目的质量管理由医疗团队负责人按照质量管理制度负责。监督每个环节按照相应的制度和程序执行，或不定期开展执行情况评估。

8.3 CAR-T 细胞治疗项目负责人或指定人员应定期审查，并至少每年向医疗团队通报一次质量管理情况。

8.4 应对 CAR-T 细胞治疗过程中的差错、事故、严重不良事件和投诉进行调查，确定发生的原因，按照相关规定及时报告，采取适当的方式予以处理并提出整改措施。

8.5 应与 CAR-T 细胞治疗产品生产企业共同保证患者治疗全过程的可追溯性。

8.6 应建立应急管理预案，确定事件处理的优先级、可采取的应急方式和相关人员的联系方式，以解决可能出现的 CAR-T 细胞治疗被中断的情况。可能的情况包括患者本人不适宜继续接受治疗、电子记录系统故障、药品短缺、电力中断、设备故障等。

8.7 应制定各岗位人员的培训计划和方案。如果制度和程序发生了变化，涉及的相关人员应接受新制度或程序的培训。培训应有记录。

9 治疗

9.1 CAR-T 细胞治疗患者的选择、评估应按照规定进行。

9.2 应在治疗前取得患者的知情同意并记录在案，未成年人或无行为能力患者应从其监护人获得知情同意。知情同意时应由熟悉 CAR-T 细胞治疗程序的医护人员以患者能够理解的方式加以解释，并应至少包括下列资料或信息：

- a) CAR-T 细胞治疗各个环节的风险和获益；
- b) 患者将接受的检测；
- c) 患者或合法监护人有权根据相关法规获知此类检测的结果；
- d) 医疗信息和隐私的保护；
- e) 患者有拒绝的权利。

9.3 治疗方案应包括患者身高和体重、具体给药日期、剂量以及给药途径。

9.4 应在 CAR-T 细胞治疗产品输注前做好患者准备，如血液肿瘤的化疗清淋预处理等。

9.5 应在 CAR-T 细胞输注前对产品进行检查，如储存容器和产品包装有无损坏、产品颜色、澄清晰度、细胞是否聚团、产品容量是否符合规格等，并审核产品质检报告。应有 2 名医护人员在 CAR-T 细胞治疗产品输注前复核患者身份和产品的标识，并进行相关的操作，确保产品安全、正确地使用。

9.6 应在 CAR-T 细胞治疗产品输注后提高患者的护理标准，立即监测体温、血压、血氧、生化等指标，确保能持续监测不良反应。

9.7 应根据治疗结果为患者提供长期跟踪、治疗和护理计划。

10 记录和标识

10.1 所有与 CAR-T 细胞治疗相关的活动应由各项工作的操作者按照实际情况及时记录，与患者相关的活动记录，如细胞采集、知情同意、治疗方案和细胞输注、不良反应监测和处理、随访等，应保存在患者病历中。

10.2 记录应准确、清晰，宜有电子备份。

10.3 应记录与 CAR-T 细胞治疗质量管理相关的每项活动，如质量控制、人员培训和能力考核、设施维护管理、投诉等，记录应在使用细胞治疗产品后保存至少 15 年，应能保证 CAR-T 细胞治疗的质量管理等活动可以被追溯。

10.4 应有对 CAR-T 细胞治疗进行跟踪和追踪的记录，记录应包括输注产品的标识、PBMC 采集标识、日期和时间以及患者身份等，并在 CAR-T 细胞治疗结束后，保存至少 15 年。

10.5 应与生产企业约定 PBMC 采集记录格式，并提供记录副本。

10.6 应为分离的 PBMC 建立唯一性标识，以便追溯和避免混淆。标识使用时应进行双重/双人复核。

10.7 应在 CAR-T 细胞治疗产品输注时记录其标识，以便进行追溯。

10.8 应记录患者接受 CAR-T 细胞治疗后发生的不良反应并按规定上报，及时通知生产企业。

参考文献

- [1] FACT. Guidance to Accompany the FACT Standards for Immune Effector Cells, First Edition. <http://www.factwebsite.org/IECStandardsDownload/>,2018-3
- [2] 国家卫生健康委员会.药品生产质量管理规范(2010 年修订). <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201102/e1783dd3c9684f0cb875d71170a96d17.shtml>,2011-3-1
- [3] Novartis. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION OF KYMRIAHA. <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/kymriah.pdf>, 2018-5