

DB13

河北省地方标准

DB 13/T 5332—2020

细胞免疫治疗临床操作技术规范

地方标准信息服务平台

2021 - 01 - 21 发布

2021 - 02 - 21 实施

河北省市场监督管理局 发布

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》给出的规则起草。

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。

本文件由河北省卫生健康委员会提出。

本文件起草单位：浓孚雨医药河北股份有限公司、河北省人民医院、河北省细胞生物技术研究所。

本文件主要起草人：蔡建辉，李庆霞，杜萍萍，张孟雅，邓新娜，高飞，周晔，蔡子琪。

本文件为首次发布。

地方标准信息服务平台

引 言

近年来，细胞免疫治疗逐步应用于临床，但目前国内、省内关于细胞免疫治疗的临床操作技术规范仍属空白。为了适应细胞免疫治疗行业的发展需要，加强细胞免疫治疗临床应用的质量管控和安全性管理，规范细胞免疫治疗的临床操作技术流程与风险控制，保证患者权益和安全，促进国际国内同行业间的交流，有必要制定细胞免疫治疗临床操作技术规范。

地方标准信息服务平台

细胞免疫治疗临床操作技术规范

1 范围

本文件规定了相关术语与定义、基本要求、风险预案、实施方案的制定、实施与操作、毒副反应的处理、患者随访等内容。

本文件适用于实施细胞免疫治疗的医疗机构与细胞制备机构。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

细胞制备机构 cell preparation institution

具备细胞制备专业人员、GMP样细胞培养室、专业设施及设备条件和资质的企业、机构或实验室。

3.2

医疗机构 medical institution

具备细胞免疫治疗所需人员、场地、设施及设备条件并符合国家资质的医院或科室。

3.3

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

血液中具有单个核的细胞，主要包括淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、NK细胞和少量其他类型细胞。

3.4

原料T细胞 raw material T cell

来源于自体PBMC、经分离和/或分选用于制备效应细胞的T淋巴细胞；或来源于同种异体、经组织相容抗原配型和/或基因编辑后用于制备效应细胞的T淋巴细胞。

3.5

效应细胞 effector cell

经体外加工制备、培养扩增所获得的、能够非特异性或特异性识别和杀伤靶细胞的淋巴细胞。

3.6

嵌合抗原受体T细胞 chimeric antigen receptor T cells; CAR-T

经基因工程修饰的，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基因的效应T细胞。

3.7

T细胞受体嵌合型T细胞 T cell receptor chimeric type T cells; TCR-T

经基因工程修饰的,可表达被导入的含有可识别特定MHC抗原复合物的TCR基因的、MHC限定性效应T细胞。

3.8

肿瘤浸润T淋巴细胞 tumor infiltrating lymphocytes; TIL

肿瘤组织中分离、扩增的特异性肿瘤浸润T淋巴细胞。

3.9

细胞毒T淋巴细胞 cytotoxic T lymphocytes; CTL

负载肿瘤抗原的成熟DC细胞所诱导活化的肿瘤特异性细胞毒T淋巴细胞。

3.10

治疗型树突状细胞疫苗(治疗型DC疫苗) therapeutic DC vaccine

未成熟DC细胞(Immature DC cells)经培养与扩增并负载肿瘤抗原所制备的成熟DC细胞(Mature DC cells)。

3.11

自然杀伤细胞 natural killer cells; NK

NK细胞是在IL-2、IL-12、IFN- α 及LR等细胞因子参与下培养分化而成的、MHC非限定性、非特异性自然杀伤细胞。

3.12

细胞因子诱导活化的杀伤细胞 dendritic cell-cytokine induced killer cells; DC-CIK

CD3单抗及多种细胞因子协同诱导的非特异性杀伤细胞与DC细胞共培养而获得的一群异质细胞。

注:用于非特异性细胞免疫治疗。但如果与负载抗原的DC细胞共培养,所获得的DC-CIK细胞具有部分特异性杀伤特征。

3.13

转导 transduction

借助病毒或非病毒载体将外源性遗传物质(DNA或RNA)导入细胞进行稳定表达的过程。

3.14

基因编辑 gene editing

采用基因工程技术对细胞染色体的特定基因组进行敲除,或将目的基因组进行随机或定点插入的基因修饰过程。

3.15

细胞终产品 final cell product

指原料细胞经体外制备、培养及扩增全过程制成的终末细胞培养物或收获物。

3.16

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。

3.17

GMP样细胞培养室 GMP-like cell laboratory

具备空间万级以上、局部百级的专业化细胞培养设施与设备的细胞培养室。

3.18

KPS评分 Kamofsky score

指患者身体功能状况评分。

注:一般80分以上为非依赖级,50~70分为半依赖级,50分以下为依赖级。

3.19

ECOG评分 Zubrod-ECOG-WHO score

指患者体力状况和治疗耐受力评分。

注：一般0~3分对治疗的耐受力尚可，4分以上不能耐受治疗。

3.20

淋巴细胞删除性化疗 lymphocyte deletion chemotherapy

指采用特定化疗药物对患者进行以非髓性淋巴细胞删除为目的的化疗。

3.21

预处理 preconditioning

指采用特定药物对患者进行以增强治疗效果或预防毒副反应为目的的前期治疗。

4 基本要求

4.1 人员要求

4.1.1 医疗机构（以下简称机构）应配备与其规模相适应的医护人员团队。医师团队应包括医师至少三名以上、其中至少一名医师具备高级职称资质（副高级及以上）；护理团队应包括护士至少四名以上、其中至少一名护士具备中级及以上资质。

4.1.2 医护团队所有人员均应接受过细胞免疫治疗的专业培训，其中至少一名及以上的医师或护士具备细胞免疫治疗专业培训证书。

4.1.3 机构应设有细胞免疫治疗应急处理专家团队，团队成员应至少包括心血管内科、呼吸内科、血液内科、ICU科的专家并具备专家资质（副高级及以上），并具有多学科应急处理的预警机制。

4.2 机构资质

4.2.1 实施细胞免疫治疗的机构应具备三级甲等或与其相当的医院资质。

4.2.2 机构应具备细胞免疫治疗所需的多学科应急处理专业条件。

4.2.3 机构应具备伦理委员会，每项细胞免疫治疗技术或产品均需通过伦理鉴定后方可在机构内实施。

4.3 场地、设施、设备

4.3.1 机构应具备符合细胞免疫治疗要求的场地与设施条件，包括病房及设施、医疗单元及设施、护理单元及设施等。

4.3.2 机构应具备应急处理的设备条件，包括吸氧设备、吸痰设备、心电监护设备、辅助呼吸设备等。

4.3.3 机构应具备危重症抢救所需的场地、设施与设备。

5 风险预案

5.1 机构应对每一项细胞免疫治疗技术或产品的实施制定相应的风险预案。

5.2 风险预案应在全面考虑所实施技术或产品在实施全过程中可能出现的各种风险基础上制定出相应的处理措施，以确保实施全过程中患者的安全。

6 实施方案的制定

6.1 机构应对拟实施的每一种细胞免疫治疗技术或产品制定相应的实施方案，以确保各项治疗的安全性及有效性。

6.2 实施方案的制定应充分考虑到所实施技术或产品的特征，并遵从《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法》、《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》等相关法规和指导原则。

7 实施与操作

7.1 患者评估

7.1.1 自体细胞免疫治疗患者评估包括外周血 PBMC 采集前评估及回输治疗前评估：

- a) PBMC 采集前患者评估内容包括但不限于：
 - 1) 无活动性感染疾病；
 - 2) 心肺功能、肝功能、肾功能基本正常；
 - 3) KPS 评分 >50 或 ECOG 评分 3 分以下；
 - 4) 白细胞 (WBC) 计数 $>4.0 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞计数 $>2.0 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 (HGB) $>90g/L$ ，血小板 (PLT) 计数 $>100 \times 10^9/L$ ；胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限，谷丙转氨酶 (ALT) ≤ 2 倍正常值上限，谷草转氨酶 (AST) ≤ 2 倍正常值上限；
 - 5) 传染性疾病检验：乙肝表面抗原、乙肝 E 抗原、抗体，乙肝核心抗体，丙肝 (HCV) 抗体，艾滋 (HIV) 抗体，梅毒抗体全部阴性。其中任何一项阳性者需进行特殊标注并通知细胞制备机构在独立的制备空间进行细胞制备，以防止交叉污染。
- b) 回输治疗前患者评估内容包括但不限于：
 - 1) 无感染性疾病；
 - 2) 心肺功能、肝功能、肾功能基本正常；
 - 3) KPS 评分 >50 或 ECOG 评分 3 分以下。

7.1.2 异体细胞免疫治疗评估包括 T 细胞供者评估及回输前患者评估：

- a) 原料 T 细胞供者的评估应严格遵循《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》及《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》等相关规定执行；
- b) 回输治疗前患者评估内容同上。

7.2 外周血 PBMC 的采集与转运

7.2.1 应在卫生行政部门认可的采血科室，应用全自动血液成分分离机，设定单个核细胞分离程序，采集外周 PBMC 富集血；或应用合格的医疗器材通过静脉采取患者外周血。

7.2.2 所采集的外周血 PBMC 需经抗凝处理。

7.2.3 外周血 PBMC 的转运应在 4℃ 环境下、3h 内送达具备 GMP 样细胞培养室的细胞制备机构。

7.3 效应细胞制剂的制备与转运

7.3.1 效应细胞制剂的制备需在具备 GMP 样细胞培养室的细胞制备机构完成。

7.3.2 不同效应细胞制剂的制备过程均需严格遵循《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》、《免疫细胞制剂制备质量管理自律规范》、《CAR-T 细胞制剂制备质量管理规范（征求意见稿）》等规范或指导原则执行。

7.3.3 每一批次效应细胞制剂需经严格的期间检验和放行检验进行质控，质控指标应包括但不限于：细胞数量、细胞活率、细胞表型、功能分子表达、细胞因子分泌功能、体外杀伤功能、pH 值、渗透压、内毒素、快速无菌检验、细菌真菌培养检验、支原体培养检验、有害残留物检验，并应留取每批次细胞制剂样本冻存，供追溯。

7.3.4 效应细胞制剂终产品可采用新鲜细胞制剂或冻存细胞制剂两种方式。

7.3.5 效应细胞制剂的转运应采取以下方式：

- a) 新鲜效应细胞制剂应在 4℃ 环境下转运至病房，从转运到回输治疗一般不超过 12h；
- b) 液氮冻存的效应细胞制剂应采用气相液氮罐转运，以避免液氮溢出或冻存袋破裂污染等风险。

7.4 细胞交接

7.4.1 细胞转运到病房后，需由专职医护人员与运输人员共同对细胞制剂进行核对、检查与交接。

7.4.2 核对事项包括但不限于：细胞包装袋（瓶）标识所示患者姓名、性别、住院号、细胞批号、生产日期、放行检验结果、检验人员签字等信息。检查事项包括但不限于：细胞包装袋（瓶）是否有破损、漏气、漏液、以及内容是否有异常。

7.4.3 发现任何问题需立即联系细胞制备机构再次核查；存在任何不确定因素时应立即退回细胞制备机构并废弃处理。

7.4.4 多个患者的细胞制剂进行交接时，需特别注意避免混淆。

7.4.5 新鲜细胞制剂从交接完成到回输治疗的时间段内应置于 4℃ 暂存，室温放置时间应不超过 30min；冻存细胞制剂从交接完成到回输治疗的时间段内应尽快置于液氮罐冻存，复融后室温放置时间应不超过 30 min。

7.5 淋巴细胞删除性化疗预处理

常用方案为环磷酰胺 300 mg/m²~400mg/m² 静脉输注 1 次/日，第 1~2 天；氟达拉滨 20 mg/m²~25mg/m² 静脉输注 1 次/日，第 1~4 天。目的是通过非髓性淋巴细胞删除降低肿瘤微环境中免疫抑制性细胞与因子水平以提高临床疗效。应在预处理后 2~7 天内实施细胞回输治疗。

7.6 回输治疗前准备

7.6.1 淋巴细胞删除性化疗预处理后出现感染、心肺功能障碍、低血压等毒副反应时，细胞回输治疗需适当后延，并酌情确定回输治疗时间或放弃治疗。

7.6.2 急救设备及药品准备：床旁需准备好吸氧、吸痰、心电监护、呼吸机等必要的抢救设备，以及抗过敏药、皮质醇类药物（如：methylprednisolone、dexamethasone）等急救药品；涉及基因编辑 T 细胞制剂回输治疗时，机构应有 IL-6 受体抑制剂（如：tocilizumab）、TNF- α 受体抑制剂（如：etanercept）备用；除非出现 IL-6 受体抑制剂无效或危及生命的严重反应，一般不采用皮质醇类药物。

7.6.3 回输治疗前 30min~60min 应给予苯海拉明和解热镇痛药物以防止急性过敏反应。

7.6.4 细胞制剂的准备：新鲜细胞制剂自 4℃ 取出后室温放置时间一般不超过 30min；冻存细胞自液氮罐中取出后立即放入 37℃ 水浴箱反复摇动快速复融，待冰块完全融化后室温放置时间一般不超过 30min，复融过程中出现破损、漏液、漏气等任何异常时废弃本批细胞并通知制备机构按照医疗废弃物处理。

7.7 细胞回输治疗

7.7.1 回输治疗路径一般为静脉途径或腹腔注射途径。静脉回输治疗应采用不带滤网的输血器，以防止有效细胞成分的丢失而降低疗效。

7.7.2 回输治疗程序一般为：生理盐水 100ml 冲管→细胞回输→生理盐水 100ml 冲管；细胞回输速度一般掌握在前 15 分钟 2ml/min~3ml/min，无不良反应时改为 5ml/min~10ml/min。

7.7.3 治疗完成后需严密观察至少 1~2 天并积极处理所出现的任何毒副反应。某些特殊治疗（如 CAR-T）可能在治疗后一周左右发生严重的毒副反应（如 CRS、脱靶效应或神经毒性），因而治疗完成后病人住院观察的时间需根据不同治疗方案而定。

8 毒副反应的处理

8.1 脱靶效应

特异性细胞免疫治疗多具有明确的靶点，但除肿瘤细胞表达这些靶点外正常组织也可能表达，因而可能出现脱靶效应所致的毒副反应。此类毒副反应以肺功能损害较为多见，病人可能出现呼吸困难、血氧下降等临床表现。治疗以吸氧、吸痰、呼吸机支持、抗感染等对症治疗措施为主。

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

CRS的发生是由于效应细胞回输体内后大量增殖和靶向杀伤而释放大量的细胞因子,形成细胞因子“风暴”并造成多器官损害及衰竭。临床主要表现为高热寒战、心肺功能下降、低血压、缺氧与肺水肿、急性肾损伤等多器官功能障碍症状。因临床症状较为凶险,治疗需及时而积极,一般在积极对症治疗基础上合理使用细胞因子拮抗剂如托珠单抗等药物大多能够缓解,细胞因子拮抗剂无效时也可考虑使用皮质醇激素治疗。

8.3 神经毒性

CAR-T或TCR-T细胞免疫治疗后可能出现严重的神经毒性反应,其发生机制可能是细胞因子大量进入血脑屏障引起的神经损害,临床多表现为头痛、神志改变、意识障碍、谵妄、幻觉等,严重者可能出现癫痫。由于托珠单抗分子量大而不易通过血脑屏障,严重的神经毒性需采用地塞米松等激素类药物治疗。

8.4 过敏反应

各种细胞制剂的回输治疗均可能引起发热、皮疹等类似过敏反应的症状,一般高热($>38.5^{\circ}\text{C}$)发生率为30%~40%,低热($<38.5^{\circ}\text{C}$)发生率为40%~50%,皮疹发生率为(5%~10%)。临床处理以对症治疗为主,可采用抗过敏药物、退热药物、物理降温等治疗措施,一般可在数小时或1~2天内恢复正常。

8.5 肿瘤溶解综合征

因短小时内大量肿瘤细胞被效应细胞杀伤造成细胞因子和炎性因子的大量释放而对脏器功能造成损害所致,多见于血液肿瘤而少见实体肿瘤。临床处理一般可采用别嘌醇、碱化尿液、利尿等对症治疗措施,并注意积极纠正高磷、高钾及低钙血症以维护肾功能。

8.6 交叉反应抗原毒性

以CAR-T或TCR-T为代表的效应细胞在识别和杀伤靶细胞的同时可能识别脏器组织所表达的交叉抗原,因而导致肿瘤之外的脏器组织受损。由于一些新发现的靶抗原相关的交叉反应抗原尚不明确,因而难以预测交叉反应抗原毒性,需在治疗中严密观察和检测各个脏器功能变化并及时给与相应的对症处理,以保证细胞免疫治疗的安全性。

8.7 移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)

急性GVHD多发生在治疗后3个月内,主要表现为皮肤、消化道黏膜和肝功能的损害与感染;慢性GVHD可发生在治疗后3~6个月,主要表现为全身性组织脏器损害如皮肤干燥症、硬皮病、慢性肝病及感染等。临床需高度重视急性GVHD的治疗,此时应以救治患者为主而维持细胞治疗功效为辅,可考虑激素和免疫抑制剂的序贯治疗及抗感染治疗。

9 病人随访

细胞免疫治疗因采用的技术和产品不同，需要随访追踪的内容及时限也不同。需在后期随访中注意追踪病毒复制、细菌复制、以及因基因随机插入可能造成的基因变异性疾病或次生肿瘤等问题，同样需随访观察慢性GVHD及迟发性过敏反应。因而，接受治疗的患者应尽可能完成一年期随访和记录，发现任何相关损害需及时采取必要的处理措施并及时上报伦理委员会备案。

地方标准信息服务平台

参 考 文 献

- [1] 《免疫细胞制剂制备质量管理自律规范》 中国医药生物技术协会 2016 年 10 月颁布
 - [2] 《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则》 国家食品药品监督管理总局(2017 年第 216 号)2017 年 12 月颁布
 - [3] 《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》 中国医药生物技术协会 2018 年 5 月颁布
 - [4] 《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》 中国食品药品检定研究院 2018 年 6 月颁布
 - [5] 《体细胞治疗临床研究和转化应用管理办法 (试行)》 国家卫健委 2019 年 3 月颁布
-

地方标准信息服务平台