

自体 CAR-T 类治疗产品产能研究关注点浅析

王雪¹, 马岩松², 韦薇¹, 何伍¹

(1 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100076; 2 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100076)

[摘要] 自体嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 治疗产品在肿瘤治疗尤其是血液系统肿瘤治疗方面为患者带来了显著的生存获益, 但自体 CAR-T 类治疗产品常见的生产模式流程复杂、周期较长, 造成该类产品的产能在一定程度上限制了其临床应用。本文结合当前研究进展, 在针对自体 CAR-T 细胞产品常见生产模式分析的基础上, 提出自体 CAR-T 类治疗产品产能确认研究和产能变更研究内容与评价考虑, 以期能促进此类产品的研发和临床应用。

[关键词] 自体 CAR-T; 产能研究; 审评考虑

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2447-05

A brief analysis of the focus of production capacity research of autologous CAR-T therapeutic products

WANG Xue¹, MA Yan-song², WEI Wei¹, HE Wu¹

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

2 Center for Food and Drug Inspection, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] Autologous chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) cell therapy products have brought significant survival benefits to tumor patients, especially in the treatment of hematologic tumors. However, the common production mode of autologous CAR-T therapy products is complicated and has a long cycle. As a result, the production capacity of this kind of products has limited their clinical application to a certain extent. In this paper, based on the analysis of the common production mode of autologous CAR-T cell products, the content and evaluation of the capacity confirmation study and capacity change study of autologous CAR-T therapeutic products are proposed in combination with the current research progress, hoping to effectively promote the development and clinical application of such products.

[Key words] autologous CAR-T cells; production capacity research; review considerations

嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor T cell, CAR-T) 治疗产品是将人的 T 细胞经过基因工程手段体外修饰改造后回输患者体内用于治疗疾病^[1]。通过 CAR 的抗原识别和信号激活功能, CAR-T 细胞可实现不依赖于主要组织相容性复合

物 (major histocompatibility complex, MHC) 的抗原识别和肿瘤细胞的靶向杀伤活性。CAR-T 技术逐渐发展, 临床结果表明 CAR-T 细胞在治疗血液系统恶性肿瘤中具有极大优势。

自 2017 年全球首个 CAR-T 细胞治疗药物获批以来, 细胞免疫治疗药物发展迅速, 如今作为肿瘤治疗的革命性疗法, CAR-T 细胞疗法已成为近年来全球发展最为迅速的医药细分赛道之一^[2]。自体 CAR-T 类治疗产品为个性化治疗产品, 具有生产用

[作者简介] 王雪, 女, 审评员, 主要从事生物制品药学研究。联系电话: (010)80996145, E-mail: wangx@cde.org.cn。

[通讯作者] 何伍, 男, 主任药师, 主要从事生物制品药学研究。联系电话: (010)80996189, E-mail: hew@cde.org.cn。

原材料种类多,供者细胞采集、CAR-T 细胞生产、检验、保存、运输和回输过程复杂,起始原材料、工艺和质量的变异性大,每批细胞产量有限、质量管理体系特殊等特点^[3-4]。自体 CAR-T 类治疗产品传统的制备流程复杂,耗时较长,整个制造周期一般需要 2~4 周,该类产品的产能在一定程度上限制了其临床应用。

由于自体 CAR-T 类治疗产品的工艺特殊性以及批量小、生产频次高等特点,工艺验证无法确认该类型品种的实际生产能力,需开展额外的产能确认研究,因此产能确认成为在商业化过程中的一个重大挑战。

本文结合自体 CAR-T 类治疗产品的最新研发

进展,探讨此类产品产能研究内容与评价要点,以期促进国内同类产品的注册申报与临床转化。

1 自体 CAR-T 类治疗产品国内外上市及研究现状

截至 2023 年 11 月,全球共有 9 款 CAR-T 细胞治疗产品获批上市,其中美国 FDA 批准了 6 款、我国国家药品监督管理局(NMPA)批准了 4 款(见表 1)。获批上市的 CAR-T 产品均为自体 CAR-T 细胞治疗产品,主要以 CD19 或 B-cell maturation antigen (BCMA) 为靶点,适应证主要以淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等血液系统肿瘤为主。不断有新的 CAR-T 细胞产品成功上市,反映了此类药物在治疗恶性肿瘤患者中的应用不断扩大,这些疗法也为患者带来了显著的生存获益。

表 1 已上市的 CAR-T 细胞治疗产品

药物名称	商品名	研发公司	批准机构	获批时间 /年-月	靶点	适应证
tisagenlecleucel	Kymriah	Novartis	美国 FDA	2017-08	CD19	急性淋巴细胞白血病(ALL)
axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Kite/Gilead	美国 FDA	2017-10	CD19	复发或难治性滤泡性淋巴瘤
brexucabtagene autoleucel	Tecartus	Kite/Gilead	美国 FDA	2020-07	CD19	复发或难治性套细胞淋巴瘤
lisocabtagene maraleucel, liso-cel	Breyanzi	BMS/Juno	美国 FDA	2021-02	CD19	复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤
阿基仑赛注射液	奕凯达	复星凯特	NMPA	2021-03	CD19	复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤
idecabtagene vicleucel, ide-cel	Abecma	BMS/Blue bird	美国 FDA	2021-03	BCMA	复发或难治性多发性骨髓瘤
瑞基奥仑赛注射液	倍诺达	药明巨诺	NMPA	2021-09	CD19	复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤
西达基奥仑赛	Carvykti	传奇/强生	美国 FDA	2022-02	BCMA	复发或难治性多发性骨髓瘤
伊基奥仑赛	福可苏	驯鹿生物	NMPA	2023-06	BCMA	复发或难治性多发性骨髓瘤
纳基奥仑赛注射液	源瑞达	合源生物	NMPA	2023-11	CD19	复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病

目前研究者们正试图通过提高 CAR-T 细胞治疗后反应的持久性来达到更好的临床效果,例如通过改进患者选择、新的 CAR 的设计、新的递送技术,包括针对多种抗原的设计以及对制造工艺的优化。CAR-T 细胞治疗在多种血液系统肿瘤中表现出不俗的疗效,但是面对占比 90% 以上的实体瘤治疗领域,CAR-T 疗法同样存在巨大的临床需求。在实体瘤方面如消化系统肿瘤领域 CAR-T 疗法取得了一定的疗效,包括食管癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、胰腺癌、胆管癌等。临床和临床前研究显示,CAR-T 细胞疗法除了用于治疗恶性肿瘤,在自身免疫疾病、慢性感染、心脏病、衰老相关疾病等领域同样充满潜力。

CAR-T 疗法有望治疗更广泛的疾病,再加上 CAR 的设计和递送方面等新兴技术的应用进一步

扩大了该潜力。CAR-T 细胞治疗临床试验数量不断增长,据 Clinical Trials 官网显示,截至 2023 年 2 月,全球 CAR-T 治疗临床试验登记项目数量超 800 项,其中我国以 478 项位于全球首位。相信我国 CAR-T 细胞治疗技术临床应用将获得快速发展,为医学发展和人类健康做出贡献。

2 自体 CAR-T 类治疗产品常见的生产模式

自体 CAR-T 类治疗产品的工艺路线通常包括单采血、纯化、激活、转染、扩增、制剂、冻存等。CAR-T 类产品的制造过程和工艺还未标准化,不同厂家的生产工艺设计不同使不同产品的生产模式也各不相同。结合现有已上市和在研自体 CAR-T 类治疗产品,常见的自体 CAR-T 类治疗产品的生产模式大致分为以下 3 种。

“单元”式生产模式。此种生产模式下,一个批

次的单采血从进入生产车间后,所有生产步骤如纯化、激活、转染、扩增、制剂等均在一个生产“单元”内完成。“单元”式生产模式的生产车间通常由若干个相同的生产“单元”串联组成,一个生产“单元”内配备全套生产设备。生产期间,中间产品不离开生产“单元”,一个批次生产完成后,经过清场/清洁/消毒(或灭菌)等程序,再进行下一个批次的生产,不同批次间的生产不会发生重叠。

集中式生产模式。此种生产模式下,不同批次单采血在一个生产车间内共用生产设备进行生产。由于不同批次的单采血进入生产车间的时间不同,通常存在一个车间内多个批次在不同生产步骤的情况。所以,集中式生产模式的生产车间通常会根据生产步骤划分区域,常见的集中式生产模式有:处于相同生产步骤的生产样品在一个区域内进行生产,该步骤完成后进入另外的生产区域进行生产;多个步骤集中在一个大的房间进行。前者房间设计比较多、隔间多,每个隔间可能需要的重复设备也多,但优点是利用效率高。后者房间少,管理容易,设计容易,不同步骤重复的设备可以“共用”,但缺点是房间利用效率较低。较“单元”式生产模式相比,集中式生产模式设备利用率高。根据《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》中^[5],生产管理中(五)第4条:“同一生产区域内采用密闭系统进行同一品种不同批次细胞产品生产时,除细胞培养步骤外应避免在同一生产操作间内同时进行多个相同或不同步骤的生产操作,在完成一个步骤生产操作后应及时进行清场。还应采取有效的控制措施,如房间压差控制、人员管控、交替操作、定置管理、灭菌与消毒以及单向流传递等”,故此种生产模式风险较大。

以上两者结合的生产模式。此种生产模式结合了“单元”式生产模式和集中式生产模式的特点,对生产批次和生产单元进行综合设计,以增加设备的利用率。如将一个“单元”式生产模式的房间按照功能划分为2个房间,2个批次样品错开在这2个房间进行生产;以设备为基础,如隔离器和蜂巢培养箱的组合、全自动细胞生产平台等。

3 自体 CAR-T 类治疗产品产能确认研究内容与评价考虑

相较于传统生物制品,自体 CAR-T 类治疗产品具有生产工艺复杂、人工操作步骤多、制备时间长、生产规模小、生产频次高等特点,工艺验证中需要考虑产能的问题。产能确认成为自体 CAR-T 类治疗

产品在商业化过程中的一个重大挑战,考虑到不同产品的生产模式存在差异,建议研究人员在开展产能确认研究前与监管机构进行沟通交流。

开展产能确认研究前,研究人员需仔细挖掘产品的工艺特点,充分评估各个工艺步骤的难易程度、工序时长以及生产中的潜在风险,重点评估人员干预多、混淆风险大、产品暴露或复杂的工序。将评估出的复杂操作步骤作为产能研究的关注重点。

产能确认研究通常包括产能分析、产能验证2个阶段,具体分析如下。

3.1 产能分析阶段 首先研究人员需结合生产模式、厂房布局和工艺特点,结合生产环境、公共设施、生产人员、分析检测人员及设备、清场/清洁/消毒(或灭菌)程序等,以及其他辅助功能的适配性,初步拟定一个产能。随后,根据拟定的产能分析其最差排产情况下,现有的生产环境、公共设施、生产人员、分析检测人员及设备是否能满足最大产能下的生产。若不能满足拟定的产能,需根据产能分析情况及时调整。

对于“单元”式生产模式,产能分析主要关注生产人员、分析检测人员及设备是否能满足最大产能。

对于集中式生产模式及两者结合的生产模式,研究人员需根据工艺特点,评估排产最差条件下的生产环境、公共设施、生产人员、分析检测人员及设备是否能满足生产要求,重点关注同时段进行多个复杂操作步骤的情况。例如,某些自体 CAR-T 类产品生产工艺中,细胞收获标准采用细胞数量达到某一条件时进行收获,可能存在不同扩增时间的细胞同一天收获的情况。这时,研究人员应充分评估现有公共设施、生产人员、分析检测人员及设备是否能满足拟定产能下同一天收获多批次的情况。产能分析应尽可能覆盖极端的小概率事件发生情况,若现有生产/检测人员、设备、设施不能满足要求,需制定极端情况的应对措施。

3.2 产能验证阶段 研究人员应根据产能分析确定的初步产能制定产能验证方案,开展产能确认研究。

对于“单元”式生产模式,若一个车间内有较多个生产“单元”,产能验证可在其中几个代表性生产“单元”内进行。根据产能验证实际情况,评估最大产能下生产人员、分析检测人员及设备是否能满足要求。

对于集中式生产模式及两者结合的生产模式,产能验证方案应能充分模拟最大产能下的排产情况,尽可能模拟复杂操作步骤等在相同生产区域或操作间同时段生产的情况,观察其生产过程中是否会出现混淆、污染、交叉污染等情况。另外,对于集中式生产模式及两者结合的生产模式的无菌工艺模拟验证,应结合产能研究、产品工序生产复杂程度和工序生产时长的特点,对同时段生产的最差条件进行验证。

最终,自体 CAR-T 类治疗产品上市的产能需结合产能验证、历史临床样品生产情况、无菌模拟验证情况综合确认。

4 自体 CAR-T 类治疗产品产能变更研究内容与评价考虑

自体 CAR-T 类治疗产品上市后常见的产能变更通常有增加场地和增加生产频次 2 种,其上市后药学变更研究总体可参照 ICH Q5E 和我国 2021 年发布的《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》的基本理念和要求^[6-7]。考虑到不同产品的生产模式存在差异,建议研究人员参考《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答》^[8],并在开展研究前与监管机构进行沟通交流。

4.1 增加场地 首先,新增的生产场地需符合现行的药品生产质量管理规范的要求。场地变更后,需在新的生产厂房进行无菌工艺模拟验证。

如发生生产场地、生产线的“镜像”增加,在厂房布局、质量管理体系不变的前提下,需充分评估新增生产场地或生产线后的生产环境、公共设施、生产人员、分析检测人员及设备是否满足生产的需求,并根据生产模式,设计合理批次的生产研究,确认或/和验证其是否可正常运行并稳健地生产出质量符合标准的样品。同时,对场地变更前后的样品开展充分的可比性研究。

此外,生产场地、生产线的“镜像”增加应根据产品所处阶段合理开展产能验证研究。验证条件应根据产品生产模式、厂房布局和工艺特点,尽可能模拟扩大产能后不同生产区域或操作间同时段的相同或不同工序的最差生产条件(建议重点关注人员干预多、混淆风险大、产品暴露或复杂工序等操作步骤)。

如发生生产场地、生产线的非“镜像”增加,除开展上述评估、工艺确认或/和验证以及变更前后可比性研究外,需参照本文第 3 部分“自体 CAR-T 类

治疗产品产能确认研究内容与评价考虑”要求,完整开展产能确认研究。

增加场地开展可比性研究通常可采用 2 种策略:变更前后批次的头对头对比分析(side-by-side comparison)和变更后批次与历史批次数据的对比分析。考虑到工艺和质量分析等的变异性,如条件允许,建议研究人员优先采用头对头的可比性分析策略。同时,辅以与历史批次的数据对比分析,包括评估生产用物料、生产操作人员、生产设备、分析方法等方面的差异对可比性分析的影响。

4.2 增加频次 如通过增加生产频次以增加产能,需首先结合生产经验和工艺特点等评估生产频次变更的合理性以及可能引入的风险。评估时建议分析既往生产偏差是否与生产频次相关,如果有就需要进行相应的整改和优化。建议重点评估生产环境、公共设施、生产人员、分析检测人员及设备、清场/清洁/消毒(或灭菌)程序等以及其他辅助功能的适配性。

然后,结合生产经验、历史数据以及无菌工艺模拟验证等综合分析,拟定产能验证方案,方案应尽可能地模拟最差排产情况和极端生产条件。随后,根据拟定的方案开展产能验证。

最终产能的确定应以产能验证对应的生产频次为基础,结合厂房布局和工艺特点等,充分评估最差排产情况和极端条件下生产人员、质量控制(QC)检测能力、设施设备等实际情况综合确定。

另外,建议重点关注复杂操作步骤等在相同生产区域或操作间的同时段生产过程中出现混淆、污染、交叉污染等的风险。

5 结语

目前已有多个新的 CAR-T 类治疗产品成功上市,反映了此类药物在治疗恶性肿瘤患者中的应用不断扩大,这些疗法也为患者带来了显著的生存获益^[9-10]。但自体 CAR-T 类治疗产品常见的生产模式流程复杂、周期较长,临床应用在一定程度上受到了产能的限制,本文结合自体 CAR-T 类治疗产品产能研究进展,针对该类产品常见的生产模式特点,对自体 CAR-T 类治疗产品产能确认研究和产能变更研究内容及关注点进行讨论分析,并提出审评的初步考虑,希望能有助于今后此类产品的研发。

[参 考 文 献]

[1] MOHAMED AE, MAGDI E, STEVEN AF, et al. Scalable man-

- ufacturing of CAR T cells for cancer immunotherapy[J]. *Blood Cancer Discov*, 2021, 2(5): 408 - 422.
- [2] MAARTENS JH, PARDO EDJ, WUNNER FM, *et al.* Challenges and opportunities in the manufacture and expansion of cells for therapy[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2017, 17(10): 1221 - 1233.
- [3] RICHARD PH, EZEQUIEL Z, SIMON E, *et al.* Chimeric antigen receptor-T cell therapy manufacturing: modelling the effect of offshore production on aggregate cost of goods[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(2): 224 - 233.
- [4] 徐隆昌. 外周血来源的通用型 CAR-T 细胞产品研究进展和审评考虑[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(21): 2159 - 2164.
- [5] CFDI. 《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》[EB/OL]. (2022 - 10). <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14938.html>.
- [6] ICH Q5E, Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process [EB/OL]. (2005 - 06). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnologicalbiological-products-step-5_en.pdf.
- [7] CDE. 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2021 - 06). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.
- [8] CDE. 自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答 [EB/OL]. (2023 - 11). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c3f9529f349b29b47a8e483f0219ecb6>.
- [9] 田洁, 李幸蓉, 刘君, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法风险分担协议的国际经验借鉴[J]. *世界临床药物*, 2022, 43(3): 319 - 324, 341.
- [10] 黄云虹, 刘晓, 鲁爽, 等. 我国嵌合抗原受体 T 细胞产品治疗儿童急性淋巴细胞白血病的申报现状和临床审评考虑 [J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(11): 1654 - 1658.

编辑: 杨青/接受日期: 2023 - 11 - 23