

美国 CAR-T 药品上市后风险评估与减轻策略的研究及启示

王晶,黄云虹,赵晨阳,鲁爽,高晨燕

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022)

[摘要] “风险评估和减轻策略”是美国 FDA 用于管理与药品相关的已知或潜在的严重风险的一项程序,以确保药物的获益大于其风险。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)疗法因其突出的疗效,为肿瘤患者带来了治疗新希望和新选择,但是由于其治疗原理的特性,目前几乎所有 CAR-T 细胞治疗都可能导致一些不良反应,其中以细胞因子释放综合征和神经毒性最为常见。本文拟通过探究美国 CAR-T 类药品风险管理策略中关于风险评估和减轻策略的内容,对美国 CAR-T 类药品上市后风险管理策略进行分析,并以目前美国上市的 Kymriah 为例分析其具体实施情况,以期为我国 CAR-T 类药品上市风险管理的相关政策提供借鉴。

[关键词] 风险评估与减轻策略;CAR-T;风险管理;细胞与基因治疗;科学监管

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)02-0128-06

Research on post-marketing drug risk evaluation and mitigation strategies of CAR-T therapies in US and its implication for China

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

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] “Risk Assessment and Mitigation Strategies” (REMS) are procedures used by the U. S. Food and Drug Administration (FDA) to manage known or potentially serious risks associated with a drug to ensure that the benefits of the drug outweigh its risks. CAR-T cell therapy has brought new hope and new options for cancer patients due to its excellent efficacy. However, due to the characteristics of its treatment principle, almost all CAR-T cell therapy may lead to some adverse reactions. Cytokine release syndrome (CRS) and neurologic toxicities (NT) are the most common. This paper intends to analyze the post-marketing risk management strategies of CAR-T drugs in the United States by exploring the content of REMS in the risk management strategies of CAR-T drugs, and takes Kymriah, a CAR-T product currently on the market in the United States, as an example to analyze the specific implementation of the strategies. The purpose of this paper is to provide reference for the authorities to develop related policies of CAR-T drug listing risk management in China.

[Key words] risk evaluation and mitigation strategies; CAR-T cell therapy; risk management; cell and gene therapy; scientific supervision

自 2017 年起,美国 FDA 共批准了 6 款嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-Cell, CAR-T)产品,分别是 Kymirah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi, Abecma 和 Carvykti^[1]。与传统药物相比,这些产品在血液系统恶性肿瘤的治疗中效果显著,

但同时存在较大的风险,其中以细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性(neurologic toxicities, NT)最为严重^[2],因此 CAR-T 产品均有严格的上市后风险控制措施。本文介绍 6 款 CAR-T 产品的上市后风险控制情况,并以 Kymirah 为例详细介绍其风险评估和减轻策略(risk assessment and mitigation strategies, REMS)以及上市后要求和承诺(postmarket requirements and commitments, PMRs/PMCs)的实施情况。

[作者简介] 王晶,女,博士研究生,主要从事生物制品临床审评工作。联系电话:(010)85243063, E-mail:wangjing01@cde.org.cn。

[通讯作者] 高晨燕,女,主任药师,主要从事生物制品临床审评工作。联系电话:(010)85243053, E-mail:gaocy@cde.org.cn。

1 REMS 简介

美国是最早对药品实行风险评估和管理的国家之一。2005年3月,美国FDA发布了《风险最小化行动计划的制定和使用指南》(“Development and Use Of Risk Minimization Action Plan”, RiskMAP)为REMS的拟定奠定了基础^[3]。2007年,《美国食品和药品管理修正法案》(“Food and Drug Administration Amendments Act”, FDAAA)正式颁布,该法案提供了全面的风险评估和减轻规定,对于存在使用风险的药品,为确保上市后获益大于风险,将要求申请人提交REMS^[4]。法案同时赋予FDA强制要求申请人实施REMS的处罚权,标志美国正式将风险管理计划纳入立法。REMS并非旨在减轻药品的所有不良事件,这些不良事件通常在药品的处方信息中传达给医疗保健从业者。相反,REMS的重点在于通过通知、教育和/或加强措施以降低某些特定严重事件的频率和/或严重性,从而预防、监测和/或管理这些风险。REMS旨在加强那些保障安全使用该药品的药品使用活动。所有药品都需要在标签上告知健康保健相关者有关药物风险,但只有少数药物需要REMS。

1.1 REMS 申请

REMS可以与上市申请一同提交,也可在药品上市后发现新的安全性信息时提交。FDAAA补充的FD&C法案第505-1(a)(1)节要求FDA在决定是否需要REMS时考虑以下6个因素^[5]:与药品有关的任何已知或潜在不良事件的严重性,以及此类事件在可能使用该药品的人群中的背景发生率;药品在疾病或症状方面的预期收益;用该药品治疗的疾病或症状的严重性;该药品是否为新的分子实体;药品治疗的预期或实际持续时间;可能使用该药物的人口估计数。

在对新药申请审批时,FDA会根据上述要素来确定企业是否需要提交一份REMS作为新药上市申请(new drug application, NDA)的一部分,确保药品获益大于风险。对于已上市药品,当FDA从临床试验数据、药品不良事件报告等信息中发现新的安全性信息时,为了确保药品的获益大于风险,FDA会通知申请人在120 d内提交REMS。

1.2 REMS 的构成内容

一般而言,FDA会要求REMS包含一个或多个要素,其中包括用药指南、患者手册、沟通计划、确保安全使用的要素(elements to assure safe use,

ETASU)、执行系统和评价时间表^[6]。

大多数REMS都包含有关该药品的特定安全风险或REMS旨在减轻的一些风险的沟通要求。REMS要求的减轻风险的沟通包括:与患者的沟通以及与医疗保健提供者、药剂师和医疗保健机构的沟通。其中与患者的沟通主要是REMS要求药品制造商为患者开发的一系列材料,如在分发药物时提供给患者的用药指南。医疗保健提供者、药剂师和医疗保健机构的沟通主要是在REMS中要求药品制造商直接与医疗保健提供者、药剂师、护士和其他参与提供医疗保健或药物的参与者沟通,沟通的内容包括风险管理计划的相关内容等。某些情况下,这些沟通可能还会面对一些医学团体/委员会,以使他们了解REMS和某些安全问题,并且将这些信息传达给其成员。

当一个药品已被证明有效,但与某些特定的严重风险有关,并且,只有当一些确保药品安全使用的因素(措施要求)作为减轻特定严重风险策略的一部分列在药品的标签中时,才可以保证该药品被批准,则该药品REMS需要包含ETASU。如果其他要素/措施(如用药指南和沟通交流)不足以减轻严重风险,则最初未包含ETASU的已批准药品也可能需要增加ETASU。

具体来说,ETASU可能包含以下要求之一或任意组合^[7]:①处方药品的医疗保健提供者应经过或具有特定的培训或经验,或经过特定的认证。②分配药品的药房,从业人员或医疗机构经过特殊认证。③仅在某些指定的卫生保健机构中将药品分配给患者。④将药物分配给有安全使用条件证据或其他文件(如实验室测试结果)的患者。⑤每位使用该药物的患者均应接受监测。⑥每个使用该药物的患者都要注册。

如果REMS包含某些ETASU,则REMS还可以包括一个实施系统(implementation system),以使申请人能够监督,评估和改善ETASU要素的实施(例如,开发REMS专用网站或呼叫中心以促进招募受试者;建立经认证的医疗机构电子数据库)。

REMS通常必须包括提交REMS评估的时间表。该时间表必须包含在REMS最初获得批准后的18个月和3年内的评估,以及在REMS批准之后的第7年进行评估,或以其他频率指定REMS评估。

1.3 REMS 的格式及内容

根据《REMS格式及内容指南》(“Format and

Content of a REMS Document Guidance for Industry”)和《REMS 的变动和修改指南》(“Risk Evaluation and Mitigation Strategies: Modifications and Revisions Guidance for Industry”),企业向 FDA 提交的 REMS 应包括两部分内容:REMS 主文档和 REMS 支持性材料。其中主文档应包含风险管理计划的主要内容,主要包括药品风险减轻目标、实施工具和提交评估报告的时间表。① 目标:风险评估与减低策略要求以药品的已知风险为控制对象,有针对性地设计风险控制计划的目标。对于无法直接测量的风险减轻目标,可以通过纳入 1 个或多个间接可测量的指标与目标的达成相关联。② 实施工具:包括用药指南或药品说明书、针对医疗保健专业人员的沟通计划和用药安全保障措施。

2 美国 CAR-T 类药品 REMS 及其实施情况分析

CAR-T 细胞疗法是在体外利用基因工程的方法修饰患者外周血 T 细胞,赋予 T 细胞靶向识别肿

瘤细胞表面抗原的特性,经体外扩增培养后回输到患者体内治疗肿瘤的方法。CAR-T 细胞疗法已广泛应用于临床恶性血液肿瘤领域。目前 FDA 已批准 6 个 CAR-T 产品上市,分别为靶向 CD19 的 Kymriah, Yescarta, Tecartus, Breyanzi, 以及靶向 BC-MA 的 Abecma 和 Carvykti。已批准适应证均为血液系统恶性肿瘤,包括儿童及成人复发/难治性(r/r)B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)、r/r 大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、r/r 滤泡性淋巴瘤(FL)、r/r 套细胞淋巴瘤(MCL)以及 r/r 多发性骨髓瘤(MM)等^[8-13]。

CAR-T 细胞疗法由于其治疗原理的特性,都可能导致一些不良反应,其中以细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经毒性(neurological toxicities, NT)最为常见。为此, FDA 对所有申请上市的 CAR-T 产品均要求制定并提交 REMS。6 个 CAR-T 产品的 REMS 概况见表 1。

表 1 美国已上市 CAR-T 产品的 REMS 概况

项目	CAR-T 产品名称				
	Kymriah	Yescarta 和 Tecartus	Breyanzi	Abecma	Carvykti
REMS 内容(行政管理信息)					
申请号	BLA #125646	BLA #125703; BLA #125643	BLA #125714	BLA #125736	BLA #125746
申办者	诺华制药公司 (Novartis)	凯特制药公司 (Kite)	巨诺公司/百时美施贵 宝公司(Juno/BMS)	新基公司/百时美施贵宝 公司(Celgene/BMS)	杨森生物公司 (Janssen)
首次批准时间	2017.08	2020.07	2021.02	2021.03	2022.02
最新更新时间	2022.05	2022.01			
REMS 目标	通过以下方式降低细胞因子释放综合征(CRS)和神经毒性的风险:① 确保分发药品的医院及其相关诊所经过特别认证,并能够在现场立即获得托珠单抗。② 确保开处方、分发或服用药品的人了解如何管理细胞因子释放综合征和神经毒性的风险				
REMS 要求	① REMS 对医院、相关诊所以及患者的要求。② 对企业/申办方的要求				
REMS 评估时间表	申请人必须在产品最初批准之日起的 6 个月、12 个月和此后每年向 FDA 提交 REMS 评估。为了方便尽可能多地收集资料,同时有合理的时间准备提交报告,每次评估所涵盖的报告间隔应不早于提交评估日期前 60 d 结束。申请人必须提交每个评估,以便 FDA 在截止日期或之前收到评估				
REMS 材料					
不良反应管理指南		√		√	√
医院注册表单	√	√	√	√	√
知识评估	√	√	√	√	√
患者钱包卡	√	√	√	√	√
计划培训	√	√	√	√	√
REMS/项目网站(或截图)	√	√	√		√
REMS 文件	√	√	√	√	√
REMS 完整版	√	√	√	√	√

2.1 以 Kymriah 为例的上市后风险管理要求

Kymriah 的通用名为 tisagenlecleucel, 是一种靶向 CD19 的 CAR-T, 由宾夕法尼亚大学和诺华公司共同研发。2017 年 8 月 30 日 Kymriah 作为全球首个 CAR-T 细胞治疗产品获得 FDA 批准上市, 用于治疗儿童和成人(3~25 岁)复发/难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病(ALL)。2018 年 5 月, 美国 FDA 批准了其第 2 个适应证用于复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤。2022 年 5 月, 这款产品通过加速批准程序获批了第 3 个适应证用于复发/难治性滤泡细胞淋巴瘤。

2017 年 8 月 30 日, FDA 批准 Kymriah 上市时同步批准了诺华公司关于该产品的 REMS 计划。REMS 文件主要包含五部分信息: 行政信息、REMS 目标、REMS 要求、REMS 评价时间表和 REMS 材料^[14]。

2.1.1 行政信息 包括申请号、申办者、REMS 最初批准时间、REMS 最近更新时间。

2.1.2 REMS 目标 该计划的目标是通过以下方式降低 CRS 和神经毒性的风险: 确保分配 Kymriah 的医院及其相关诊所获得特别认证, 并且可以在现场立即获得托珠单抗。确保开具、分配或管理 Kymriah 的人了解如何管理细胞因子释放综合征和神经毒性的风险。

2.1.3 REMS 要求 文件分别列出了诺华必须确保医院及其相关诊所和患者遵守的基本要求。以及诺华必须做到的基本要求。

这个要求具体地规定了在开展治疗前、输注前、患者出院前等的各个阶段, 医院及其相关诊所应达到的基本要求, 包括至少保证为每位病人准备 2 剂在 2 h 内可以随时注射的托珠单抗; 指定授权代表监督 REMS 计划的实施和评估; 通过面对面或者线上的方式使用现场培训程序对所有参与处方、配药或给药的相关人员进行培训并进行相关知识考核; 报告任何提示 CRS 或神经毒性的不良事件; 保存员工培训记录; 保证所有流程和程序设置妥当并可被追溯等。该要求还规定所有患者在出院前必须拿到钱包提示卡。在 REMS 计划中规定了诺华公司必须确保热线和网站的畅通, 为 REMS 的开展提供有效有力的支持, 同时保留足够的记录以证明 REMS 要求已得到满足, 这些记录必须随时可供 FDA 检查使用。

2.1.4 REMS 计划对评估时间做出了具体要求 规定自 REMS 批准之日起诺华公司必须在 6 个月、

12 个月和此后每年向 FDA 提交 REMS 评估报告。

2.1.5 REMS 材料 包括针对健康管理机构的登记表格: 医院注册表单; 培训和教育用材料: 给患者的患者钱包卡; 针对健康管理机构的现场培训幻灯片、知识考核评估和 REMS 网站(截图)。

2.1.6 Kymriah 的 REMS 计划共进行过 4 次修订 2018 年 5 月, 修改 REMS 培训材料, 以便与新批适应证相关的标签变化保持一致, 并将 REMS 文件更新为新格式。2019 年 6 月, 更新了 REMS 培训幻灯片, 包括高剂量血管加压药的给药指南和相关参考资料, 以及少量编辑以阐明 CRS 的体征和症状。为了更好地与 REMS 文件保持一致, 更新了医院登记表和 REMS 支持文件, 以阐明与 CRS 和神经毒性相关的不良事件的报告。2021 年 6 月, 根据更新的 CRS 和神经毒性临床试验安全数据, 修改了 REMS 培训幻灯片和 REMS 计划网站屏幕截图, 与 USPI 的修订保持一致。2022 年 5 月, 对 REMS 患者钱包卡、实时培训计划、知识评估和 REMS 计划网站进行了修订, 与新批适应证相关的标签更改保持一致。

2007 年, FDAAA 第 901 条授权 FDA 对批准的药品和生物制品提出上市后研究, 包括“上市后要求”(Postmarketing requirements, PMR) 和“上市后承诺”(Postmarketing commitments, PMC) 2 种^[15]。FDA 在批准 Kymriah 上市的同时还提出了一项“上市后研究”的要求, 其上市后研究(PMR/PMC)的具体内容如下。

一项上市后、前瞻性、多中心、观察性研究, 旨在评估 tisagenlecleucel 的长期安全性以及其治疗后发生所有继发性恶性肿瘤的风险。该研究将包括至少 1 000 例患有复发/难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病的儿科和年轻成人患者; 入组患者将在产品给药后随访 15 年^[16]。

3 美国 CAR-T 产品上市后风险评估与减轻策略特点

与传统化药以及其他生物药相比, CAR-T 产品的不良反应主要涉及全身免疫系统和神经系统, 临床表现为恶心、高热、肌痛、不稳定的低血压和呼吸衰竭以及谵妄、语言障碍、运动障碍、缄默症和癫痫发作, 这些不良反应进一步导致器官受损和脑肿胀, 最终危及生命。因此 CAR-T 类产品的上市后风险控制更为严格, 要求也更为全面。

3.1 CAR-T 类产品的 REMS 均包含 ETASU

ETASU 是 REMS 中的一个要素, 但并不是所有

的REMS都需要ETASU,ETASU是为了确保用药安全提出的更具体的、更高层次的要求,是医护人员在开具处方、分发和使用药物前执行的具体行动。对于通过药物指南或患者手册不能减轻已知严重风险的药品,则需要使用ETASU来减轻用药风险。ETASU要求REMS申请人采用严格的控制系统或者提出要求来确保药品的适当使用。实施系统通常要求包括ETASU及如何实施ETASU,通常要求REMS申请人对负责ETASU部分的医护人员进行评估和监测。现阶段上市的6个CAR-T产品的REMS均包含ETASU。

3.2 CAR-T类产品的REMS目标相近

在临床研发阶段,上述CAR-T疗法最常见的严重不良反应是CRS和神经毒性,因此6个已上市的CAR-T产品的目标均是预防和减轻上述2种不良反应的发生,例如他们均要求在接受CAR-T治疗的医疗机构要常备托珠单抗,主要用以应对CRS的发生。为了完成这2个目标,对所有参与处方、配药或给药的相关人员进行培训并进行相关知识考核,其中包括CRS和神经毒性的分级和应对措施;REMS相关网站及患者钱包卡均围绕此目标对重要的信息进行提醒。

3.3 CAR-T类产品均要求提供PMR/PMC

由于CAR-T类产品的创新性和高风险性,为了更好地控制其风险均要求其进行上市后研究。在上市后研究过程中,FDA会要求收集特定的不良事件案例、定期汇总和评估不良事件信息、按年度提交研究进展报告等,监督上市后研究的实施。CAR-T类产品具有导致继发性恶性肿瘤的风险,但动物实验对于观察这部分风险具有很大的局限性,周期也较长,因此CAR-T类产品的上市后研究均要跟踪近千例的病例,记录继发性恶性肿瘤的发生率,同时也记录其他严重不良反应的发生情况。

4 我国CAR-T产品上市后风险管理的现状与启示

我国已上市2个CAR-T产品,分别为复星凯特生物科技有限公司的阿基仑赛注射液/益基利仑赛注射液(拟定),药明巨诺生物科技有限公司的瑞基奥仑赛注射液/瑞基仑赛注射液(暂定)。批准上市时,对2个产品都有“上市后要求”和“上市后风险控制”。获得完全批准的阿基仑赛注射液的“上市后要求”建议在上市后应进行扩大临床研究进一步了解本品的疗效和安全性,主要包括真实世界非干预性研究和上市后重点监测;“上市后风险控制”则

为上市后中心管理计划及风险控制措施。相比而言,获附条件批准上市的瑞基奥仑赛的“上市后要求”和“上市后风险控制”的要求较多,“上市后要求”为获得附条件批准上市之日起3年内完成附条件批准上市后的临床研究,以充分评估本品的安全有效性。同时,本品上市后应继续开展真实世界研究,包括真实世界非干预性研究和长期安全性随访研究。其“上市后风险控制”则指出,上市后将根据瑞基奥仑赛风险管理计划对产品的已识别风险及潜在风险实施对应的风险控制措施。具体措施与FDA已批准REMS接近,包括:对治疗中心的认证管理、对相关医务人员的培训以及确保急救药物的配备等^[18-19]。

《中华人民共和国药品管理法》中第七十七条提出:“药品上市许可持有人应当制定药品上市后风险管理计划,主动开展药品上市后研究,对药品的安全性、有效性和质量可控性进行进一步确证,加强对已上市药品的持续管理。”^[17]。《药品注册管理办法》第三十九条中规定:“综合审评结论通过的,批准药品上市,发给药品注册证书。……必要时还应当附药品上市后研究要求”^[20]。

我国在2022年1月发布了《嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗产品申报上市临床风险管理计划技术指导原则》^[21]。该指导原则借鉴了ICH E2E药物警戒计划、《药物警戒质量管理规范》和国内外风险管理计划相关指导原则,列举了CAR-T细胞治疗产品可能存在的安全性风险,以及常规和本类产品特有的额外药物警戒活动和风险最小化措施。该指导原则要求CAR-T细胞治疗产品申报上市风险管理计划的主要内容应包括安全性说明、药物警戒活动、上市后有效性研究计划、风险最小化措施。安全性说明主要包括适应证流行病学、重要的已确认风险、重要的潜在风险、重要的缺失信息等。药物警戒活动包括常规药物警戒活动(如不良反应的收集、分析和报告)、特殊药物警戒活动(如长期安全性随访)等。上市后有效性研究计划包括附条件批准要求的强制性有效性研究、监管机构要求的强制性有效性研究、申办方承诺/计划开展的其他有效性研究等。风险最小化措施包括药品说明书、上市许可持有人对医疗机构的评估和认证、开展医务人员和患者的教育培训、发放患者提示卡等。

我国现有的药品上市后风险管理措施还有提升的空间,如各方与患者的沟通可以进一步加强。患

者是 CAR-T 产品的使用者,是药品安全风险的直接承担者,通过各种途径加强对患者的沟通和培训,可以提高患者的风险意识,提升治疗过程中和治疗后回访过程中患者的依从性,一方面能有效地提高用药安全,另一方面为药物不良反应的及时发现和记录提供保障。与患者沟通的途径可以多样化,除了发放患者提示卡还可以建议药品上市许可持有人通过建立提示信息网站,并方便患者通过手机浏览相关提示和风险信息等方式加强与患者的沟通,提高患者的风险意识。另外,目前我国药品生命全周期风险管理各环节衔接性不强,导致药品上市后风险管理部门可能不能获得全面的信息;参与上市后风险管理的各部分比较分散,没有一个系统性的报告将各部分统一起来形成一份安全分析报告。相关内容的公示方式、途径也有待于明确和加强。当然,美国 REMS 中的各种风险管理工具是否适合我国的国情还有待深入调查和评估。

5 结语

美国 FDA 主要通过 REMS 和 PMR/PMC 这 2 种方式对 CAR-T 类产品上市后的风险进行系统性管理。具体通过对不同层次的参与者提出具体要求,并进行及时和全面的监管对 CAR-T 类产品上市后的风险进行全面细致的控制和记录。我国药品主管当局基于现行法律法规等,对获批准上市的 CAR-T 产品提出了上市后研究和安全监管等要求,旨在对其实施全生命周期管理,保护患者安全。我们同时可以借鉴国外药品监管当局经验,针对 CAR-T 产品,不断完善、细化风险管理的制度和体系。

[参 考 文 献]

- [1] SHIMABUKURO-VORNHAGEN A, BÖLL B, SCHELLONGOWSKI P, *et al.* Critical care management of chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 78-93.
- [2] XIAO XY, HUANG SK, CHEN SF, *et al.* Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 367.
- [3] RODRIGUEZ-MONGUIO R, SPIELBERGER K, SEOANE-VAZQUEZ E. Examination of risk evaluation and mitigation strategies and drug safety in the US[J]. *Res Social Adm Pharm*, 2014, 10

(1): 232-238.

- [4] FDA. Best practices in drug and biological product postmarket safety surveillance for FDA staff[EB/OL]. (2019-11-06). <https://www.fda.gov/media/130216/download>.
- [5] FDA. REMS: FDA's application of statutory factors in determining when a REMS is necessary[EB/OL]. (2019-04). <https://www.fda.gov/media/100307/download>.
- [6] FDA. A framework for benefit-risk counseling to patients about drugs with a REMS[EB/OL]. [2018-10-08]. <https://www.fda.gov/media/107591/download>.
- [7] FDA. Post-marketing studies and clinical trials; implementation of section 505(O)(3) of the FDCA[EB/OL]. (2011-04). <http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarketing-studies-and-clinical-trials-implementation-section-505o3-federal-food-drug>.
- [8] FDA. KYMRIA medication guides[EB/OL]. [2022-05]. <https://www.fda.gov/media/107296/download>.
- [9] FDA. ABECMA medication guides[EB/OL]. [2021-03]. <https://www.fda.gov/media/147055/download>.
- [10] FDA. BREYANZI medication guides[EB/OL]. [2022-06]. <https://www.fda.gov/media/145711/download>.
- [11] FDA. CARVYKTI medication guides[EB/OL]. [2022-03]. <https://www.fda.gov/media/156560/download>.
- [12] FDA. YESCARTA medication guides[EB/OL]. [2022-11]. <https://www.fda.gov/media/108377/download>.
- [13] FDA. TECARTUS medication guides[EB/OL]. [2022-10]. <https://www.fda.gov/media/140409/download>.
- [14] FDA. Kymriah REMS document[EB/OL]. [2022-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/remss/Kymriah_2022_05_27_REMS_Document.pdf.
- [15] FDA. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA). [EB/OL]. (2018-03). <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fda-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>.
- [16] FDA. Postmarket requirements and commitments[EB/OL]. (2017-08-30). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/pmc/index.cfm>.
- [17] 中华人民共和国全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国药品管理法[S/OL]. (2019-08-27). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/flxzhfg/20190827083801685.html>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 益基利仑赛注射液(拟定)-申请上市技术审评报告[EB/OL]. [2022-05-12]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptid-CODE=52e9386efddb71d485aa6d71766934b>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 瑞基仑赛注射液(暂定)-申请上市技术审评报告[EB/OL]. [2022-04-28]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptid-CODE=ce8dfa29ce17fc19f1ba333414dd57f3>.
- [20] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法[S/OL]. (2020-01-22). https://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/202003/t20200330_313670.html.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗产品申报上市临床风险管理计划技术指导原则[EB/OL]. [2022-01-29]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/574e71202540d2b38cf34dfef5673a86>.

编辑:刘卓越/接受日期:2022-12-22