

瑞基奥仑赛注射液
(CXSS2000036)
申请上市技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2022年4月

目录

一、基本信息.....	4
(一) 申请人信息.....	4
(二) 药品信息.....	4
(三) 审评经过.....	6
(四) 其他.....	7
二、核查检验及合规评价情况.....	7
(一) 研制和生产现场检查情况.....	7
(二) 样品检验情况.....	8
(三) 合规性评价.....	8
三、综合审评意见.....	8
(一) 适应症/功能主治.....	8
(二) 药理毒理评价.....	9
(三) 临床药理学评价.....	10
(四) 有效性评价.....	11
1. 关键临床试验设计和结果.....	11
2. 临床与统计评价.....	15
(五) 安全性评价.....	16
(六) 风险分析与控制.....	22
(七) 获益与风险评估.....	22
(八) 说明书审核.....	23

四、处理意见.....	24
(一) 技术结论	24
(二) 上市后要求	24
(三) 上市后风险控制	25

批准日期：2021年9月1日

批准文号：国药准字 S20210035

瑞基奥仑赛注射液（CXSS2000036） 申请上市技术审评报告

一、基本信息

（一）申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	上海药明巨诺生物科技有限公司	中国（上海）自由贸易试验区中科路 699 号 1 幢 B 栋 5 层 01 室
生产企业	苏州药明巨诺生物科技有限公司	中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街 218 号生物医药产业园二期 15 号楼和 21 号楼（3-4 层）

（二）药品信息

通用名	瑞基奥仑赛注射液
英文名	Relmacabtagene Autoleucel Injection
化学名	生物制品不适用
化学结构	生物制品不适用
分子式/分子量	生物制品不适用

<p>结构特征</p>	<p><input type="checkbox"/>新化学实体</p> <p><input type="checkbox"/>已有化合物的成盐或酯等</p> <p><input type="checkbox"/>不适用</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>其他：生物制品</p>
<p>剂型及规格</p>	<p>剂型：注射液</p> <p>规格：每支体积约为 5 mL，含不低于 25×10^6 CAR-T 细胞。</p>
<p>适应症等</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>适应症 <input type="checkbox"/>功能主治 <input type="checkbox"/>接种人群</p> <p>本品用于治疗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）。</p> <p>本品为附条件批准上市，上市后将提供更多的有效性和安全性数据。</p>
<p>用法用量</p>	<p>仅供自体一次性使用，仅供静脉输注使用，须在经认证的医疗机构中进行。推荐剂量为 100×10^6 CAR-T 细胞。</p>
<p>受理的注册分类</p>	<p>治疗用生物制品 1 类</p>

完成的临床试验内容	境内 <input checked="" type="checkbox"/> I 期 <input checked="" type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 境外 <input type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 其他:
临床试验的合规性	临床试验批件号: 2018L02672 伦理审查批件: <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 知情同意书: <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无
附条件批准	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
优先审评审评	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> (一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药; <input type="checkbox"/> (二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂量和规格; <input type="checkbox"/> (三) 疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗; <input type="checkbox"/> (四) 纳入突破性治疗药物程序的药品; <input checked="" type="checkbox"/> (五) 符合附条件批准的药品; <input type="checkbox"/> (六) 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情况。
申报情况	<input checked="" type="checkbox"/> 首次申请上市 <input type="checkbox"/> 增加新适应症

(三) 审评经过

受理日期: 2020 年 6 月 24 日

召开会议情况:

序号	会议名称	会议时间
1	专家咨询会	2020年12月24日

补充资料：2020年11月和2021年4月，申请人两次向中心滚动递交了临床研究资料。

沟通交流情况：2020年4月，申请人递交了上市许可申请前沟通交流申请，药审中心以书面形式答复，同意本品提交上市许可申请。

(四) 其他

无。

二、核查检验及合规评价情况

(一) 研制和生产现场检查情况

药学注册现场核查由核查中心组织开展，检查时间为2021-03-10至03-15。被检查单位研制单位为上海药明巨诺生物科技有限公司(1)中国(上海)自由贸易试验区美盛路227号41号楼2楼；(2)中国(上海)自由贸易试验区美盛路225号42号楼4楼；(3)中国(上海)自由贸易试验区中科路702号4幢2楼。生产单位为苏州药明巨诺生物科技有限公司：中国(江苏)自由贸易试验区苏州片区苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期15号楼、21号楼(3-4楼)。

核查未发现真实性问题。生产和质量管理基本能按GMP要求执行，现有生产场地及现有排产模式能满足该品种的商业化生产规模需要，核查结论为“通过”。

(二) 样品检验情况

中检院注册检验完成了三批瑞基奥仑赛注射液的注册检验报告，检定结果符合标准。完成了慢病毒载体的注册检验(中检生检【2021】857号)，检定结果符合标准。

(三) 合规性评价

按照药品技术审评需求，国家局核查中心于2020年12月7日-12日对该品种申报的药物临床试验数据开展了现场核查，被核查的临床试验为本品治疗复发难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤的I/II期开放、单臂、多中心研究(JWCAR029-002)。对临床试验数据的核查未发现真实性问题。

三、综合审评意见

(一) 适应症/功能主治

弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(NHL)最常见的侵袭性亚型，采用现有治疗方案的情况下，复发/难治侵袭性B细胞NHL的治疗效果并不理想，一般根据医疗机构治疗习惯会接受药物联合治疗或单药治疗。对于大部分患者，联合和单药治疗的有效性均较为有限；具体而言，ORR和CR率较低，分别为12-46%和6-38%；中位PFS和OS结果均不理想，分别为<6个月和<12个月。在多种药物补救性化疗和自体干细胞移植(ASCT)后复发或

补救性治疗难治且无法接受 ASCT 患者的总体结局均不理想，中位 OS 分别为 9.9 和 4.4 个月,临床上存在巨大的治疗需求。

本品是一款全新的 CAR-T 细胞治疗产品，本品的生产采用了标准白细胞去除采集程序从受试者获得自体外周血单个核细胞（PBMC）。PBMC 运送至生产设施，用于进一步加工、生产本品。本品拟用于治疗经过二线或以上全身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、滤泡淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、3b 级滤泡淋巴瘤、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）。本品不适用于治疗原发性中枢神经系统淋巴瘤。

目前全球有 7 款 CAR-T 细胞治疗产品批准上市，除了药明巨诺的倍诺达，其他的分别为诺华 CD19 CAR-T Kymriah、凯特制药（Kite Pharma）CD19 CAR-T Yescarta 以及 Tecartus、Juno CD19 CAR-T Breyanzi、百时美施贵宝和蓝鸟联合开发的 BCMA CAR-T Abecma、复星凯特 CD19 CAR-T 阿基仑赛注射液和强生旗下的杨森制药与南京传奇联合开发的 BCMA CAR-T Carvykti。适应症包括儿童或年轻成年患者复发难治性急性 B 细胞淋巴细胞白血病（B-ALL）、复发难治性成人大 B 细胞淋巴瘤、复发或耐药的多发性骨髓瘤。

（二）药理毒理评价

1. 药理作用

瑞基奥仑赛注射液是通过基因修饰技术将靶向 CD19 的嵌合抗原受体 (Chimeric antigen receptor, 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。

2. 毒理研究

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入偏好的证据。

尚未开展瑞基奥仑赛的致癌性、遗传毒性和生殖毒性研究。

(三) 临床药理学评价

根据 JWCAR029-002 研究结果, 输注瑞基奥仑赛 (25×10^6 - 150×10^6 CAR-T 细胞) 后, CAR-T 细胞起初表现出快速扩增, 随后逐渐下降, 至 3 个月时接近基线水平。CAR-T 细胞的峰值水平绝大多数出现在瑞基奥仑赛输注后 7-27 天 (输注当天为第 1 天)。

在接受 100×10^6 和 150×10^6 CAR-T 细胞剂量的患者 (n=58) 中, 血液中 CAR-T 细胞的数量与 3 个月客观缓解 (完全缓解或部分缓解) 未见显著相关性。获得缓解的患者和无缓解患者体内的 CAR-T 细胞

C_{\max} 中位水平分别为 29693.5 拷贝数/ μg (n=34) 和 25214.5 拷贝数/ μg (n=24), AUC_{1-29} 中位值分别为 251361.15 天 \times 拷贝数/ μg (n=34) 和 235963.15 天 \times 拷贝数/ μg (n=18)。

对于完全缓解患者, 部分患者外周血中 CAR-T 细胞可存在 12 个月。

在接受 100×10^6 和 150×10^6 CAR-T 细胞剂量的患者 (n=58) 中, 使用托珠单抗的患者体内的 CAR-T 细胞 AUC_{1-29} 和 C_{\max} 高于未使用托珠单抗的患者, 相应中位值分别为 2.76 倍[638796.30 天 \times 拷贝数/ μg (n=15) vs 231434.30 天 \times 拷贝数/ μg (n=37)]和 3.34 倍[72920.0 拷贝数/ μg (n=17) vs 21855.0 拷贝数/ μg (n=41)]。使用皮质类固醇激素的患者和未使用皮质类固醇激素的患者体内的 CAR-T 细胞的 C_{\max} 中位水平分别为 32334.0 拷贝数/ μg (n=17) 和 22767.0 拷贝数/ μg (n=41), AUC_{1-29} 中位值分别为 347029.9 天 \times 拷贝数/ μg (n=14) 和 231693.4 天 \times 拷贝数/ μg (n=38)。

本品尚无肝功能损害患者、肾功能损害患者、儿科人群的药代动力学试验数据。老年人的药代动力学试验数据有限。

(四) 有效性评价

1. 关键临床试验设计和结果

本品基于在中国进行的一项开放性 I / II 期临床研究 (JWCAR029-002) 获得附条件批准上市, 上市后将提供更多的有效性和安全性数据。

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 (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, 入组患者为年龄 ≥ 18 岁, 经过 ≥ 2 线治疗的复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤患者。入选病理类型包括非特指型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、原发纵膈大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、3b 级滤泡性淋巴瘤以及高级别 B 细胞淋巴瘤伴 MYC 和 BCL-2 和/或 BCL-6 重排 (双/三打击淋巴瘤); 同时要求患者的 ECOG ≤ 1 , 中性粒细胞绝对值 $\geq 1000/\mu\text{L}$ 、淋巴细胞绝对计数 $\geq 100/\mu\text{L}$ 、血小板计数 $\geq 75,000/\mu\text{L}$, 血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限 (ULN) 或肌酐清除率 (Cockcroft 和 Gault) $> 50 \text{ mL/min}$, 谷丙转氨酶 (ALT) $\leq 5 \times$ ULN 且总胆红素 $< 2.0 \text{ mg/dL}$, \leq CTCAE 1 级呼吸困难且在室内空气环境下 $\text{SpO}_2 \geq 92\%$, 左心室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$ 。该研究排除了原发中枢神经系统淋巴瘤、既往接受过 CAR-T 细胞或其他基因修饰 T 细胞治疗的患者。

I/II 期研究的两个剂量水平共有 59 例患者接受了本品回输, 100×10^6 CAR-T 剂量组 27 例 (包括 I 期 4 例、II 期 23 例) 和 150×10^6 CAR-T 剂量组 32 例 (包括 I 期 7 例、含 1 例非标准产品, II 期 25 例)。疗效评估则基于 58 例接受了标准产品的患者。

单个核细胞采集后，等待回输期间，上述 59 例患者中有 26 例接受了桥接抗肿瘤治疗，桥接化疗后患者重新进行了疾病评估。回输前 2~7 天内患者接受氟达拉滨（25 mg/m²/天）和环磷酰胺（250 mg/m²/天）连续 3 天的淋巴细胞清除预处理。从单个核细胞采集到瑞基奥仑赛注射液回输的平均时间为 29.65 天，从淋巴细胞清除预处理完成到瑞基奥仑赛注射液回输的平均时间为 3.39 天。瑞基奥仑赛注射液平均回输剂量为 6.1 mL（标准差 2.7 mL），平均输注时间为 11.8 分钟（标准差 6.2 分钟）。瑞基奥仑赛注射液回输后患者按计划完成治疗后 28 天和治疗后 3、6、9、12、18 和 24 个月的肿瘤影像学评估和临床评估，评估疗效并收集安全性数据。疗效评价依据国际公认的 Lugano 标准进行。

由于受 COVID-19 疫情原因，8 例患者未能按照研究流程计划的 3 个月评估（D90）时间窗到研究医院随访，仅在当地医院进行了影像学检查，其中 4 例患者（D29 评估时 1 例为完全缓解（CR），3 例为部分缓解（PR））无法进行疗效评估，故这 4 例的 D90 评估结果为 NE，未计入客观缓解。数据截止 2020 年 06 月 17 日，所有患者获取了至少 6 个月的评估结果，结合 6 个月随访数据对受 COVID-19 疫情影响无法进行疗效评估患者的 3 个月评估结果进行了填补更新。58 例患者中，研究者评估第 3 个月末的客观缓解率（ORR）为 60.3%（I 期 70.0%，II 期 58.3%），其中完全缓解（CR）率为 44.8%（I 期 70.0%，II 期 39.6%），部分缓解（PR）率为 15.5%（I 期 0，II 期 18.8%）。

第 6 个月末的 ORR 为 43.1% (I 期 50.0%, II 期 41.7%), 其中 CR 率为 37.9% (I 期 50.0%, II 期 35.4%), PR 率为 5.2% (I 期 0, II 期 6.3%)。最佳客观缓解率 (bORR) 为 75.9% (I 期 70.0%, II 期 77.1%), 最佳 CR 率为 51.7% (I 期 70.0%, II 期 47.9%)。3 个月时、6 个月时的缓解率以及最佳缓解率见表 1, 6 个月临床研究有效性见表 2。

表 1: 3 个月时和 6 个月时的客观缓解率和完全缓解率

	100×10 ⁶ (N=27)	150×10 ⁶ (N=31)	I 期阶段 (N=10)	II 期阶段 (N=48)	合计 (N=58*)
3 个月时					
ORR, n	18	17	7	28	35
ORR (95%CI) (%)	66.7 (46.0, 83.5)	54.8 (36.0, 72.7)	70.00 (34.8, 93.3)	58.3 (43.2, 72.4)	60.3 (46.6, 73.0)
CRR, n	16	10	7	19	26
CRR (95%CI) (%)	59.3 (38.8, 77.6)	32.3 (16.7, 51.4)	70.00 (34.8, 93.3)	39.6 (25.8, 54.7)	44.8 (31.7, 58.5)
6 个月时					
ORR, n	14	11	5	20	25
ORR (95%CI) (%)	51.9 (32.0, 71.3)	35.5 (19.2, 54.6)	50.0 (18.7, 81.3)	41.7 (27.6, 56.8)	43.1 (30.2, 56.8)
CRR, n	13	9	5	17	22
CRR (95%CI) (%)	48.2 (28.7, 68.1)	29.0 (14.2, 48.0)	50.0 (18.7, 81.3)	35.4 (22.2, 50.5)	37.9 (25.5, 51.6)
最佳缓解率					
ORR, n	21	23	7	37	44

	100×10 ⁶ (N=27)	150×10 ⁶ (N=31)	I 期阶段 (N=10)	II 期阶段 (N=48)	合计 (N=58*)
ORR (95%CI) (%)	77.8 (57.7, 91.4)	74.2 (55.4, 88.1)	70.0 (34.8, 93.3)	77.1 (62.7, 88.0)	75.9 (62.8, 86.1)
CRR, n	16	14	7	23	30
CRR (95%CI) (%)	59.3 (38.8, 77.6)	45.2 (27.3, 64.0)	70.0 (34.8, 93.3)	47.9 (33.3, 62.8)	51.7 (38.2, 65.1)

注：客观缓解率 (ORR) 定义为完全缓解 (CR) + 部分缓解 (PR) 病例的比例，完全缓解率 (CRR) 定义为 CR 病例的比例。

*包括 I 期临床试验 10 例受试者、II 期临床试验 48 例受试者。

表 2: 6 个月临床研究有效性

	接受瑞基奥仑赛注射液治疗的患者 (N=58 例 ^c)	I 期阶段 (N=10)	II 期阶段 (N=48)
缓解持续时间 (DOR) (月) ^a 中位值 ^b (95%CI)	8.0 (5.09, NA)	NA (2.99, NA)	6.2 (4.80, NA)
最佳疗效为 CR 的 DOR (月) 中位值 (95%CI)	NA (6.31, NA)	NA (2.99, NA)	NA (5.16, NA)
最佳疗效为 PR 的 DOR (月) 中位值 (95%CI)	4.3 (2.17, 6.21)	NA, NA	4.3 (2.17, 6.21)
无进展生存期 (月), 中位值 (95%CI)	7.0 (5.26, NA)	NA (0.92, NA)	6.1 (5.26, 8.84)
总生存期 (月), 中位值 (95%CI)	NA (9.43, NA)	NA (7.36, NA)	NA, NA

数据截止 2020 年 06 月 17 日

CI, 置信区间; NA, 无数据

a. 在所有缓解患者中, DOR 为从首次客观缓解日期至疾病进展、复发或死亡日期之间的时间。

b. Kaplan-Meier 估计

c. 包括 I 期临床试验 10 例受试者、II 期临床试验 48 例受试者。

2. 临床与统计评价

有效性方面, 本品 3 个月时的 ORR 为 60.3%, 包括 26 例 (44.8%) CR 和 9 例 (15.5%) PR, 达到临床试验的预设目标值, 疗效明显优于国内临床现有治疗手段。1.0E+08 剂量组 ORR 和 CRR 结果均高于

1.5E+08 剂量组。就安全性分析集人群 59 例患者基线时的人口统计学数据和疾病特征的多个因素（肿瘤负荷、肿瘤病理类型、免疫组化分型、IPI 评分、既往治疗线数、是否复发、是否难治、是否桥接化疗、ECOG 评分、是否进行过造血干细胞移植）分别进行了统计分析检验，两个治疗剂量组之间没有发现显著的统计学差异。申请人补充递交了 6 个月的更新数据，6 个月时客观缓解率为 43.1% (95%CI: 30.2, 56.8)，现有数据可以认为本品达到了研究目的，统计学审评通过。

（五）安全性评价

1.安全性数据

瑞基奥仑赛注射液的安全性总结基于一项 I/II 期 59 例复发/难治性（r/r）大 B 细胞淋巴瘤受试者接受研究药物的临床研究（JWCAR029-002）。

在临床研究中，接受瑞基奥仑赛注射液治疗后 6 个月患者的所有级别的药物不良反应发生率为 93.2%，3 级或以上的药物不良反应发生率为 54.2%。

临床研究中的不良反应

JWCAR029-002 是一项随机、开放、多中心、单臂的 II 期临床研究，目的为评估 JWCAR029 的有效性和安全性，共有 59 例年龄≥18 岁，经过≥2 线治疗的复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤患者接受了本品回输。

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 NT。

发生率≥5%的3级或以上的药物不良反应包括中性粒细胞减少症、白细胞减少症、血小板减少症、淋巴细胞减少症和 CRS。

研究中共有26例患者(44.1%)采用了托珠单抗和/或激素进行治疗,具体使用情况见特殊关注的不良反应(AESI)。

发生率≥5%的任何分级不良反应总结于下表3,≥5%的实验室检查异常见表4。

表 3: JWCAR029-002 研究中接受瑞基奥仑赛注射液治疗的患者中至少 5%的患者出现的不良反应总结

MedDRA 系统分类 首选术语	任一级别 (%)	3 级及以上 (%)
各类不良反应	93.2	54.2
血液及淋巴系统疾病		
中性粒细胞减少症 ^c	62.7	40.7
白细胞减少症 ^d	61	23.8
血小板减少症	33.9	11.9
淋巴细胞减少症 ^f	25.5	8.5
贫血 ^e	15.3	3.4
全身性疾病及给药部位各种反应		
发热	61	0
乏力 ^b	18.6	0
胸部不适	5.1	0
免疫系统疾病		
细胞因子释放综合征	47.5	5.1

MedDRA 系统分类 首选术语	任一级别 (%)	3 级及以上 (%)
各类检查		
血免疫球蛋白降低 ^a	40.7	0
C-反应蛋白升高	10.2	0
血清铁蛋白升高	10.2	0
丙氨酸氨基转移酶升高	8.5	1.7
天门冬氨酸氨基转移酶升高	8.5	0
血纤维蛋白原降低	8.5	0
白介素水平升高	6.8	0
纤维蛋白 D-二聚体升高	5.1	0
降钙素原增高	5.1	0
各类神经系统疾病		
神经毒性	20.3	3.4
震颤	11.9	3.4
头痛 ^g	11.9	0
嗜睡	5.1	1.7
头晕	5.1	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
咳嗽	13.6	0
代谢及营养类疾病		
低钾血症	13.6	0
食欲下降	6.8	0
低钙血症	6.8	1.7
低钠血症	5.1	1.7
高甘油三酯血症	5.1	0
高胆固醇血症	5.1	0
血管与淋巴管类疾病		

MedDRA 系统分类 首选术语	任一级别 (%)	3 级及以上 (%)
低血压	10.2	3.4
胃肠系统疾病		
恶心	8.5	0
便秘	6.8	0
呕吐	6.8	0
感染及侵染类疾病		
上呼吸道感染	5.1	0

注:

a 免疫球蛋白降低包括低丙种球蛋白血症、血液免疫球蛋白A水平下降、血液免疫球蛋白G水平下降、血液免疫球蛋白M水平下降。

b 乏力包括乏力、疲倦。

c 中性粒细胞减少症包括中性粒细胞减少症、中性粒细胞计数减少。

d 白细胞减少症包括白细胞减少症、白细胞计数减少。

e 贫血包括贫血、血红蛋白减少。

f 淋巴细胞减少症包括淋巴细胞减少症、淋巴细胞计数减少。

g 头痛包括头痛、偏头痛。

实验室异常

表 4: JWCAR029-002 研究中接受治疗后≥5%的患者发生的 3 或 4 级实验室异常（基于 CTCAE）（N=59）

实验室异常	3或4级 (%)
血液学	
中性粒细胞减少	42.4
白细胞减少	22.0
血小板减少	11.9
淋巴细胞减少	10.2
C反应蛋白升高	6.8

*CTCAE = 不良事件常用术语标准（版本4.03）

特殊关注的不良反应（AESI）

- 细胞因子释放综合征（CRS）

瑞基奥仑赛注射液治疗非霍奇金淋巴瘤的临床研究（JWCAR029-002）中，CRS 发生率为 47.5%（28/59），≥3 级的 CRS

为 5.1% (3/59)。瑞基奥仑赛注射液输注后发生 CRS 的中位起始时间为回输后 4.5 天 (区间为 1~10 天)，所有 28 例 CRS 均在回输后 10 天内发生，绝大部分 (27/28) 在回输后 23 天内结束，仅有 1 例的乏力症状持续至回输后 120 天；CRS 中位持续时间为 7 天，27 例持续时间在 19 天内，仅有 1 例持续了 118 天 (2 级乏力)。所有发生 CRS 的患者均出现发热，常见症状为低血压 (7/59)、乏力 (6/59)、食欲减退 (5/59)、恶心 (4/59)、CRP 升高 (3/59)，其他临床表现包括低氧血症、畏寒、腹泻、头晕、头痛、呕吐、胸部不适、疲劳等均在 2 例以下。28 例发生 CRS 的患者中有 17 例 (60.7%) 接受了针对 CRS 的托珠单抗或类固醇激素治疗，其中 16 例 (57.1%) 接受托珠单抗治疗，6 例 (21.4%) 接受固醇激素治疗，这其中 5 例 (17.9%) 同时使用托珠单抗和类固醇激素。

- 神经毒性 (NT)

瑞基奥仑赛注射液治疗复发/难治性非霍奇金淋巴瘤的临床研究 (JWCAR029-002) 中，NT 发生率为 20.3% (12/59)，3 级 NT 的发生率为 3.4% (2/59)，无 4 级以及 4 级以上 NT。NT 的中位发生时间为回输后 8.5 天 (区间为 2~11 天)，所有患者的 NT 均在回输 11 天之内发生，绝大部分 (11/12) 在回输后 35 天内结束，1 例 (1 级震颤) 持续至回输后 59 天结束；NT 中位持续时间为 12.5 天。常见症状为震颤 (7/59)、失语/语言能力受损 (2/59)、记忆力减退 (2/59)，其他临床表现有意识水平减退、计算能力下降、惊厥等。12 例发生

NT 的患者均伴有 CRS 出现，其中接受托珠单抗治疗为 8 例，类固醇激素治疗为 3 例，同时使用托珠单抗和类固醇治疗为 3 例。

- 严重感染

本品输注后 30 天内的感染发生率为 20.3% (12/59)，其中肺部感染发生率为 5.1%(3/59);观察到所有感染的发生率为 28.8%(17/59)，其中肺部感染为 6.8% (4/59)、上呼吸道感染为 6.8% (4/59)；3 级或 3 级以上的感染 5 例，其中 1 例患者肺部感染合并败血症，其余为肺部感染 2 例，菌血症、呼吸道感染各 1 例。部分感染可能会危及生命或导致死亡。

- 长期的血细胞减少

根据实验室检查数据，回输后第 29 天，有 78.0% (46/59) 的患者存在血细胞减少，其中 ≥ 3 级的血细胞减少发生率为 28.8%(17/59)。回输后第 29 天各类血细胞减少发生率为贫血 35.6% (21/59)，其中 ≥ 3 级 1.7% (1/59)；淋巴细胞计数减少 47.5% (28/59)，其中 ≥ 3 级 11.9%(7/59)；中性粒细胞计数减少 40.7%(24/59)，其中 ≥ 3 级 15.3% (9/59)；血小板计数减少 28.8% (17/59)，其中 ≥ 3 级 6.8% (4/59)。

- 低丙种球蛋白血症

回输后实验室检查，发生过 IgA、IgG、IgM 降低比例分别为 40.7% (24/59)、40.7% (24/59) 和 35.6% (21/59)，均为 1 级。

2.临床与统计评价

本品治疗期间最常见的不良事件为发热、中性粒细胞计数降低、白细胞减少、细胞因子释放综合征、血免疫球蛋白 A 降低和血免疫球蛋白 G 降低等，SAE 多为感染和骨髓抑制相关。本品 II 期临床研究中 SAE 的发生率、任意级别及 3 级以上 CRS 和神经毒性的发生率均低于境内外已上市产品，考虑到不同临床试验的研究设计、入组标准、不良事件评价等不完全一致，安全性方面与已上市产品是否存在优势有待更多数据观察。此外，1.5E+08 组在死亡病例、SAE、CRS 及神经毒性的发生率均高于 1.0E+08 组，提示不良事件的严重性可能与细胞剂量有一定相关性。结合两个剂量组的安全有效性结果，综合评估 1.0E+08 剂量组的临床获益风险可能优于 1.5E+08 剂量组，同意申请人拟定的推荐剂量 1.0E+08 CAR-T 细胞。

(六) 风险分析与控制

申请人根据药审中心发布的上市后风险管理计划模板撰写了本品的风险管理计划，包括重要的已确定风险、重要的潜在风险、重要的缺失资料。申办方针对上述重要风险提出了相应的控制措施，同时应监管部门的要求，申办方将在本品获得附条件批准上市后进行上市后附加研究和真实世界研究。

(七) 获益与风险评估

复发/难治侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的治疗效果并不理想，在多种药物补救性化疗和自体干细胞移植（ASCT）后复发或补救性

治疗难治且无法接受 ASCT 患者的总体结局均不理想，中位 OS 分别为 9.9 和 4.4 个月，临床上存在巨大的治疗需求。

在一项针对 ≥ 2 线治疗的复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤患者的开放性 I/II 期临床研究中，本品 3 个月时的 ORR 为 60.3%，包括 26 例（44.8%）CR 和 9 例（15.5%）PR，达到临床试验的预设目标值，疗效明显优于国内临床现有治疗手段。滚动递交的 6 个月数据客观缓解率为 43.1% (95%CI: 30.2, 56.8)。本品治疗期间最常见的不良事件为发热、中性粒细胞计数降低、白细胞减少、细胞因子释放综合征、血免疫球蛋白 A 降低和血免疫球蛋白 G 降低等，SAE 多为感染和骨髓抑制相关。针对可能的风险，申请人提交了风险管理计划。本品的风险可控，研究中已达到研究终点，显示了显著优于现有治疗手段的临床获益风险结果。支持本品用于治疗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。

考虑到该研究受试者规模有限，上市后将按要求收集更多有效性和安全性数据。申请人承诺在上市后继续入组 41 例患者，总共收集 100 例患者的安全性和有效性数据。

（八）说明书审核

本品为附条件上市，在说明书【适应症】和【临床试验】项下，注明本品为附条件批准上市，上市后将提供更多的有效性和安全性数据。【批准文号】项下注明“附条件批准上市”字样。在【品种名称】下，注明“本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师指导

下使用”。与附条件批准有关的其它标注要求按中心发布的《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》执行。

四、处理意见

（一）技术结论

经风险获益评估，现有研究和数据支持本品附条件上市用于治疗经过二线或以上全身性治疗后成人患者的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤。

（二）上市后要求

上市许可持有人应在本品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（JWCAR029-004），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进一步了解本品的疗效和安全性：

1、真实世界非干预性研究（方案编号：JWCAR029-008），该研究的主要目的是评价上市后真实世界中瑞基奥仑赛注射液治疗复发性/难治性（r/r）大 B 细胞淋巴瘤（LBCL）成年患者的疗效和安全性。

2、长期安全性随访研究（方案编号：JWCAR029-009），该研究的主要目的是评价接受瑞基奥仑赛注射液治疗的患者的长期安全性。

（三）上市后风险控制

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。对于上市后产品的安全信号进行持续监控，确保对安全风险的及时识别并迅速采取相应措施。

针对 CAR-T 细胞治疗特有的 CRS 及 NT 风险实施瑞基奥仑赛风险评估及应对策略（REMS）计划。包括对可获取到瑞基奥仑赛产品的治疗中心实施认证管理，对参与治疗的相关医务人员组织产品相关的培训，使相关人员能充分了解 CRS 和 NT 的风险特征和掌握应对处理的手段，并确保治疗场所对 CRS 急救药品的配备等。