

核准日期:

修改日期:

# 瑞基奥仑赛注射液说明书

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

## 警告：细胞因子释放综合征和神经系统毒性

- 接受本品的患者可能会发生细胞因子释放综合征（CRS），包括致命或危及生命的反应。不要将本品应用于有活动性感染或炎性疾病的患者。应用托珠单抗或托珠单抗联合皮质类固醇激素治疗严重或危及生命的CRS。（见【注意事项】）
- 接受本品的患者，伴随CRS发作及CRS缓解后，都可能会发生致命或危及生命的神经系统毒性反应。在本品治疗后需监测神经系统毒性，并根据需要提供支持性和/或皮质类固醇激素治疗。（见【注意事项】）

## 【药品名称】

通用名称：瑞基奥仑赛注射液

商品名称：倍诺达

英文名称：Relmacabtagene Autoleucel Injection

汉语拼音：Ruiji Aolunsai Zhushuye

## 【成份】

本品的活性成份为瑞基奥仑赛。瑞基奥仑赛为表达CD19特异性嵌合抗原受体（CAR）的自体T细胞混悬液。

辅料包括：细胞冻存液（含二甲基亚砷）、复方电解质注射液、人血白蛋白。

## 【性状】

本品为冻存于冻存管中的细胞混悬液，输注前需要复融，复融后的产品为白色至淡黄色，半透明或不透明的细胞混悬液。

## 【适应症】

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）。

本适应症为附条件批准上市，更多的有效性和安全性数据待上市后研究提供。

- 经过二线或以上系统性治疗的成人难治性或24个月内复发的滤泡性淋巴瘤，包括组织学分级为1、2、3a级的滤泡性淋巴瘤。

本适应症为附条件批准上市，更长时间的有效性和安全性数据待上市后研究提供。

- 经过包括布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂治疗在内的二线及以上系统性治疗的成人复发或难治性套细胞淋巴瘤。

### 【规格】

每支体积约为5 mL，含不低于 $25 \times 10^6$  CAR-T细胞。

### 【用法用量】

本品仅供自体使用，仅供静脉输注使用，治疗须在经上市许可持有人评估和认证的医疗机构内、在具有血液学恶性肿瘤治疗经验并接受过本品给药及临床诊疗培训的医务人员的指导和监督下进行。

**1 剂量：**仅供自体一次性使用，推荐剂量为 $100 \times 10^6$  CAR-T细胞。输注体积根据CAR-T细胞密度及推荐剂量计算，具体输注体积见瑞基奥仑赛注射液产品输注信息单。

#### 2 给药方法：

##### 患者的准备

输注前清淋化疗：应用淋巴细胞清除预处理，为本品给药做准备。

- 在淋巴细胞清除预处理前，需确认产品已质量放行。
- 患者应在计划注射本品前的2~7天内完成淋巴细胞清除预处理，推荐的方案为连续3天每天静脉注射氟达拉滨（ $25 \text{ mg/m}^2$ ）和环磷酰胺（ $250 \text{ mg/m}^2$ ），临床医生也可根据患者的实际情况酌情对清淋方案作出调整。

为了降低输液反应的风险，建议在给药前30~60分钟先给予患者450~650 mg的对乙酰氨基酚和25~50 mg盐酸苯海拉明。医生依据实际情况，酌

情考虑是否需要采用其他同类药物进行替代。应避免预防性使用全身性类固醇激素，生理替代性类固醇给药是允许的（氢化可的松 $\leq 12 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 或等效物[泼尼松 $\leq 3 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ 或地塞米松 $\leq 0.45 \text{ mg/m}^2/\text{天}$ ]）。

### 产品复苏前

- 使用COI/COC系统扫描本品运输箱或液氮罐标签的信息，包括患者姓名、JWIN码、患者编号、患者身份证号等，确认信息与患者身份识别信息相符。
- 提前确认好患者输注时间，安排好复苏开始时间，使其在患者就位时可用于输注。

### 产品复苏

- 确认患者信息与本品包装盒上的身份识别信息相符。当包装盒上的信息与拟接受给药的患者不匹配时，切勿取出药品。
- 一旦从运输箱或液氮罐中取出本品后，必须在2小时内完成回输。
- 从包装盒中取出本品前，应检查冻存管包装是否完整，例如冻存管是否有破裂或裂痕。如果有类似情形，请立刻联系上海药明巨诺生物科技有限公司，电话400-820-0033。
- 从包装盒中取出冻存管时需谨慎，在室温下进行复苏。
- 复苏完成后，将冻存管轻柔地上下颠倒5~6次，以均匀混合细胞制剂。本品应为白色至淡黄色，半透明或不透明的细胞混悬液，如果发现本品性状有异常或偏离输注手册规定的流程，不得进行输注。出现上述情况请立刻联系上海药明巨诺生物科技有限公司，电话400-820-0033。

### 给药前准备

- 确认患者信息与本品冻存管标签上的身份识别信息相符。
- 准备好填写完整的注射器标签，注意将其透明部分以缠绕的方式贴在注射器上，使注射器刻度清晰可见。建议根据给药体积选择体积合适且精度较高的注射器。应使用18~20 G注射器针头。
- 揭去冻存管底部的聚合铝薄膜，并用酒精棉消毒冻存管底部，等待1分钟使酒精挥发。
- 保持冻存管直立，在冻存管顶部较长段第一和第二道管线之间剪去带空

气阀的顶端，打开空气阀。

- 将注射器针头插入冻存管内，按照推荐给药体积，将本品缓慢抽吸到注射器中。

### **输注给药**

- 输液管路上切勿串联任何输液过滤器（如白细胞过滤器）。
- 输注应由具有相应资质的医护人员按照规定的流程进行操作。
- 在患者输注前和恢复阶段确保有至少两次处方剂量的托珠单抗和相应的急救设备可用。
- 输注前，再次确认患者信息与注射器标签上的身份识别信息相符。
- 输注前，用0.9%氯化钠溶液填充导管；建议给药时全程以0.5 mL/min的速率完成注射；输注完成后，用0.9%氯化钠溶液冲洗管路，确保所有残留在管路中的细胞都被输注到患者体内。

### **患者监测**

- 输注中和输注后4小时，需密切关注患者生命体征，包括：体温、血压、心率、呼吸，血氧饱和度。如果患者的生命体征在输注后4小时不稳定，则应根据临床指征持续观察直至生命体征稳定。
- 建议输注后2周内，患者留院监测（至少每天一次），以便监测可能出现的细胞因子释放综合征（CRS）和神经毒性（NT）症状和体征。一旦出现药物说明书中所列出的相关症状或体征，需立即联系治疗医生进行治疗。建议患者在输注本品后的4周内应生活在该医疗机构附近，以便在出现可能的严重或危及生命的副作用时及时复诊获得相应的治疗。

本品用法的更多具体指导信息请参见冻存保护盒内附带的《瑞基奥仑赛注射液输注手册》。

### **【不良反应】**

本说明书描述了在临床研究中观察到的判断为可能由瑞基奥仑赛注射液引起的不良反应及其近似的发生率。由于临床研究是在一定条件下进行的，在临床研究中观察到的不良反应发生率可能没有反映临床实践中观察到的发生率。

### **安全性总结**

瑞基奥仑赛注射液的安全性总结基于一项 I / II 期的临床研究JWCAR029-002和一项II期临床研究JWCAR029-005。临床研究JWCAR029-002共分为A、B两个队列。其中A队列共59例，目的为评估瑞基奥仑赛注射液在成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤患者中的有效性和安全性；B队列为28例，目的为评估瑞基奥仑赛注射液在成人复发/难治性滤泡性淋巴瘤患者中的有效性和安全性。临床研究JWCAR029-005共完成回输59例患者，目的为评估瑞基奥仑赛注射液在成人复发/难治性套细胞淋巴瘤患者中的有效性和安全性。

在临床研究中，接受瑞基奥仑赛注射液的大B细胞淋巴瘤患者在治疗后24个月患者的所有级别的药物不良反应发生率为91.5%，**3级或以上的药物不良反应发生率为55.9%**。接受瑞基奥仑赛注射液的滤泡性淋巴瘤患者治疗后6个月的所有级别的药物不良反应发生率为92.9%，**3级或以上的药物不良反应发生率为57.1%**。接受瑞基奥仑赛注射液的套细胞淋巴瘤患者在治疗后6个月患者的所有级别的药物不良反应发生率为100%，**3级或以上的药物不良反应发生率为88.1%**。

## 临床研究中的不良反应

### 成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤 (r/r LBCL)

JWCAR029-002是一项随机、开放、多中心、单臂的II期临床研究，共A、B两个队列。其中A队列的目的为评估瑞基奥仑赛注射液治疗成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤的有效性和安全性，共有59例年龄 $\geq 18$ 岁，经过 $\geq 2$ 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 $\geq 20\%$ 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 $\geq 5\%$ 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，具体情况见特殊关注的不良反应AESI。发生率 $\geq 5\%$ 的任何分级不良反应总结于**表1**， $\geq 5\%$ 的实验室检查异常见**表2**。

对研究者中患者进行24个月的安全随访，回输6个月后出现1例次与CAR-T细胞治疗可能相关的严重不良反应（3级带状疱疹），无新增2级及以上的CRS和NT，无新增与治疗相关AE导致的死亡。未出现严重非预期不良事件。

**表 1: JWCAR029-002 研究 A 队列(r/r LBCL)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**

<b>MedDRA 系统分类</b>	<b>任一级别 (%)</b>	<b>3 级及以上 (%)</b>
<b>首选术语</b>		
<b>各类不良反应</b>	91.5	55.9
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
中性粒细胞减少症 <sup>c</sup>	57.6	40.7
白细胞减少症 <sup>d</sup>	57.6	22.0
血小板减少症	33.9	11.9
淋巴细胞减少症 <sup>f</sup>	27.1	11.9
贫血 <sup>e</sup>	15.3	3.4
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
发热	59.3	0
乏力 <sup>b</sup>	20.3	0
胸部不适	5.1	0
<b>免疫系统疾病</b>		
低丙种球蛋白血症 <sup>a</sup>	52.5	0
细胞因子释放综合征	47.5	5.1
<b>各类检查</b>		
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
<b>各类神经系统疾病</b>		
神经毒性	20.3	3.4
震颤	11.9	3.4
头痛 <sup>g</sup>	11.9	0
嗜睡	6.8	1.7
头晕	5.1	0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
咳嗽	8.5	0
咳痰	5.1	0
<b>代谢及营养类疾病</b>		
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

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

注:

a 低丙种球蛋白血症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 2: JWCAR029-002 研究 A 队列 (r/r LBCL) 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 (%)
<b>血液学</b>	
中性粒细胞减少	52.5
白细胞减少	32.2
淋巴细胞减少	18.6
血小板减少	18.6
贫血	5.1

\*CTCAE = 不良事件常用术语标准 (版本 4.03)

### 成人复发/难治性滤泡性淋巴瘤 (r/r FL)

JWCAR029-002 是一项随机、开放、多中心、单臂的 II 期临床研究，共 A、B 两个队列。其中 B 队列的目的为评估瑞基奥仑赛注射液治疗成人复发/难治性滤泡性淋巴瘤的有效性和安全性，共有 28 例年龄 ≥18 岁，经过 ≥2 线治疗的复发难治性滤泡性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、白细胞减少症、免疫球蛋白降低、发热、淋巴细胞减少症、CRS、血小板减少症、白介素水平升高和贫血。

发生率 $\geq 5\%$ 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、淋巴细胞减少症、血小板减少症。

研究中共有5例患者（17.9%）采用了托珠单抗和/或激素进行治疗，具体情况见特殊关注的不良反应AESI。

发生率 $\geq 5\%$ 的任何分级不良反应总结于下表3， $\geq 5\%$ 的实验室检查异常见表4。

**表 3： JWCAR029-002 研究 B 队列（r/r FL）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 (%)
<b>各类不良反应</b>	92.9	57.1
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
中性粒细胞减少症 <sup>a</sup>	67.9	35.7
白细胞减少症 <sup>b</sup>	67.9	21.4
淋巴细胞减少症 <sup>c</sup>	42.9	14.3
血小板减少症	39.3	10.7
贫血 <sup>d</sup>	25	3.6
<b>各类检查</b>		
白介素水平升高	28.6	0
血乳酸脱氢酶升高	17.9	0
血清铁蛋白升高	17.9	0
C-反应蛋白升高	10.7	0
$\gamma$ -干扰素水平升高	10.7	0
$\alpha$ -羟丁酸脱氢酶升高	7.1	0
血纤维蛋白原降低	7.1	0
纤维蛋白 D-二聚体升高	7.1	0
凝血酶原时间缩短	7.1	0
凝血酶时间延长	7.1	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
发热	46.4	3.6
乏力 <sup>f</sup>	7.1	0
<b>免疫系统疾病</b>		
低丙种球蛋白血症 <sup>e</sup>	50.0	0
细胞因子释放综合征	42.9	0
<b>各类神经系统疾病</b>		
神经毒性	17.9	3.6
头痛 <sup>g</sup>	17.9	0
意识水平下降	7.1	0
震颤	7.1	0
<b>胃肠系统疾病</b>		

MedDRA 系统分类 首选术语	任一级别 (%)	3 级及以上 (%)
腹泻	7.1	0

注:

- a 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。
- b 白细胞减少症包括白细胞减少症、白细胞计数减少。
- c 淋巴细胞减少症包括淋巴细胞减少症、淋巴细胞计数减少。
- d 贫血包括贫血、血红蛋白减少。
- e 低丙种球蛋白血症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。
- f 乏力包括乏力、疲倦。
- g 头痛包括头痛、偏头痛。

### 实验室异常

表 4: JWCAR029-002 研究 B 队列 (r/r FL) 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=28)

实验室异常	3或4级 (%)
血液学	
中性粒细胞减少	39.3
白细胞减少	25.0
淋巴细胞减少	17.8
血小板减少	10.7

\* CTCAE = 不良事件常用术语标准 (版本4.03)

### 成人复发/难治性套细胞淋巴瘤 (r/r MCL)

JWCAR029-005 是一项开放、多中心、单臂的 II 期临床研究，共有 59 例年龄 ≥ 18 岁，经过至少两个周期的含 CD20 单抗、至少两个周期的含蒽环类药物或苯达莫司汀、布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂治疗的成人复发/难治性套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、白细胞减少症、CRS、贫血、血小板减少症、C-反应蛋白升高、低丙种球蛋白血症、淋巴细胞减少症、血清铁蛋白升高、血乳酸脱氢酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、低钙血症、血纤维蛋白原降低、白介素水平升高、低钾血症和纤维蛋白 D-二聚体升高。

**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、淋巴细胞减少症、血小板减少症、贫血、感染、感染性肺炎、CRS、神经毒性、发热性中性粒细胞减少症、γ-谷氨酰转移酶升高、骨髓抑制和代谢性酸中毒。

研究中共有 30 例患者 (50.8%) 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 $\geq 5\%$ 的任何分级不良反应总结于下表5， $\geq 5\%$ 的实验室检查异常见表6。

**表 5： JWCAR029-005 研究(r/r MCL)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 (%)
<b>各类不良反应</b>	<b>100</b>	<b>88.1</b>
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
中性粒细胞减少症 <sup>c</sup>	88.1	69.5
白细胞减少症 <sup>d</sup>	83.1	64.4
贫血 <sup>e</sup>	69.5	30.5
血小板减少症	66.1	35.6
淋巴细胞减少症 <sup>f</sup>	42.4	37.3
凝血障碍	8.5	1.7
发热性中性粒细胞减少症	6.8	6.8
骨髓抑制	5.1	5.1
<b>免疫系统疾病</b>		
细胞因子释放综合征	81.4	6.8
低丙种球蛋白血症 <sup>a</sup>	44.1	0
<b>各类检查</b>		
C-反应蛋白升高	47.5	1.7
血清铁蛋白升高	40.7	1.7
血乳酸脱氢酶升高	32.2	3.4
天门冬氨酸氨基转移酶升高	27.1	3.4
血纤维蛋白原降低	23.7	3.4
白介素水平升高	23.7	1.7
纤维蛋白 D-二聚体升高	20.3	0
$\gamma$ -谷氨酰转移酶升高	18.6	6.8
血胆红素升高	18.6	1.7
丙氨酸氨基转移酶升高	18.6	0
降钙素原增高	15.3	1.7
血肌酐升高	13.6	0
血尿素升高	8.5	0
淋巴计数升高	8.5	0
脑钠肽激素原增加	6.8	0
$\gamma$ -干扰素水平升高	5.1	1.7
血碱性磷酸酶升高	5.1	0
细胞因子异常	5.1	0
球蛋白降低	5.1	0
单核细胞计数升高	5.1	0
<b>代谢及营养类疾病</b>		
低钙血症	25.4	1.7

MedDRA 系统分类 首选术语	任一级别 (%)	3 级及以上 (%)
低钾血症	22	0
低白蛋白血症	18.6	0
低钠血症	16.9	1.7
食欲下降	15.3	0
低蛋白血症	11.9	1.7
高甘油三酯血症	10.2	1.7
低氯血症	6.8	0
代谢性酸中毒	5.1	5.1
高钠血症	5.1	1.7
低磷血症	5.1	0
高钾血症	5.1	0
<b>感染及侵染类疾病</b>		
感染	15.3	10.2
感染性肺炎	11.9	10.2
带状疱疹	6.8	0
<b>胃肠系统疾病</b>		
腹泻	16.9	0
恶心	13.6	0
呕吐	10.2	0
腹胀	6.8	0
上腹痛	5.1	0
便秘	5.1	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
发热	16.9	0
乏力 <sup>b</sup>	13.6	0
不适	5.1	1.7
<b>各类神经系统疾病</b>		
神经毒性	13.6	6.8
头晕	8.5	0
头痛 <sup>c</sup>	5.1	0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
咳痰	5.1	0
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>		
高尿酸血症	13.6	1.7
肾功能衰竭	6.8	1.7
<b>血管与淋巴管类疾病</b>		
低血压	8.5	1.7
<b>肝胆系统疾病</b>		
肝功能异常	5.1	1.7

注:

a 低丙种球蛋白血症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 6: JWCAR029-005 研究 (r/r MCL) 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 (%)
<b>血液学</b>	
中性粒细胞减少	76.3
白细胞减少	69.5
淋巴细胞减少	47.5
血小板减少	37.3
贫血	30.5

\*CTCAE = 不良事件常用术语标准 (版本 5.0)

### 特殊关注的不良反应 (AESI)

#### • 细胞因子释放综合征 (CRS)

应用瑞基奥仑赛注射液治疗可能发生 CRS (包括致命或危及生命的反应)。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, 接受瑞基奥仑赛注射液的患者中, r/r LBCL 成人患者 CRS 发生率为 47.5% (28/59), r/r FL 成人患者 CRS 发生率为 42.9% (12/28), r/r MCL 成人患者 CRS 发生率为 81.4% (48/59)。3 级或以上 CRS (Lee 2014 分级) 在 r/r LBCL 成人患者中的发生率为 5.1% (3/59), 在 r/r FL 成人患者中无 3 级或以上的 CRS 发生, 在 r/r MCL 成人患者中 3 级或以上的 CRS 发生率为 6.8% (4/59)。瑞基奥仑赛注射液输注后 r/r LBCL 成人患者发生 CRS 的中位起始时间为回输后 4.5 天 (区间为 1~10 天), 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; r/r LBCL 成人患者 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)。r/r FL 成人患者发生 CRS 的中位起始时间为回输后 7.0 天 (区间为 5~9 天); CRS 中位持续时间 5.0 天 (区间为 2~7 天)。r/r MCL 成人患者 CRS 的中位起始时间为回输后 6.0 天 (区间为 1~14 天), 中位持续时间为回输后 7 天 (区间为 2~29 天)。

发生 CRS 患者的关键临床表现包括: 发热 (所有发生 CRS 的患者均出现发热), r/r LBCL 患者中常见症状为低血压 (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；r/r FL成人患者除发热外，常见症状为白介素水平升高（6/12）和 $\gamma$ -干扰素水平升高（3/12），其他临床症状包括寒热不耐受、腹泻、缺氧和低血压均只有1例；r/r MCL成人患者中常见症状除发热（47/59）外，还包括缺氧（10/59）、低血压（8/59）、心动过速（3/59），其他临床表现包括头痛、乏力、肌痛、皮疹、腹泻、呕吐、CRP升高、心率升高等均在2例及以下。

28例发生CRS的r/r LBCL成人患者中有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%）接受类固醇激素治疗，这其中5例（17.9%）同时使用托珠单抗和类固醇激素。12例发生CRS的r/r FL成人患者中有5例（17.9%）接受了针对CRS的托珠单抗治疗，无患者使用激素或使用托珠单抗联合激素治疗CRS。48例发生CRS的r/r MCL成人患者中15例接受了托珠单抗的治疗，15例接受了类固醇激素的治疗，在这其中有7例同时使用了托珠单抗和类固醇激素。

CRS的监测和管理见【注意事项】。

- **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，20.3%（12/59）r/r LBCL成人患者和17.9%（5/28）r/r FL成人患者发生了NT，其中2例r/r LBCL成人患者和1例r/r FL成人患者发生了3级NT，无3级以上NT发生。r/r LBCL成人患者NT的中位发生时间为回输后8.5天（区间为2~11天），r/r FL成人患者NT的中位发生时间为回输后9.0天（区间为4~9天），所有患者的NT均在回输2周之内发生，所有（5/5）r/r FL患者和绝大部分（11/12）r/r LBCL患者的NT在回输后35天内结束，1例r/r LBCL成人患者（1级震颤）持续至回输后59天结束；NT中位持续时间r/r LBCL成人患者为12.5天，r/r FL成人患者为7天（区间为2~25天）。r/r LBCL成人患者常见症状为震颤（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；r/r FL成人患者的临床症状为意识水平下降、震颤、认知障碍、计算困难、头痛、感觉减退和言语障碍。12例发生NT的r/r LBCL成人患者均伴有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；5例r/r FL成人患者中4例伴有CRS，1例患者接受类固醇激素治疗，因伴发的CRS均只有1级，无患者使用托珠单抗或托珠单抗和类固醇激素联合治疗。

JWCAR029-005 (r/r MCL)临床研究中，13.6% (8/59)的r/r MCL成人患者发生了NT，其中4例发生了1级NT，4例发生了4级NT，无致死性NT发生。NT的中位发生时间为回输后11.5天（区间为4~14天），中位持续时间为5.0天（区间为3~15天）。r/r MCL成人患者出现NT的临床症状为癫痫、意识丧失、谵妄、书写困难、失语、头痛等。8例发生NT的患者中接受类固醇激素治疗的有2例，接受托珠单抗治疗有1例，接受左乙拉西坦治疗的有2例。

神经系统毒性的监测和管理见【注意事项】。

- **严重感染**

输注瑞基奥仑赛注射液治疗的患者中，28.8% (17/59) r/r LBCL成人患者和10.7% (3/28) r/r FL成人患者发生了感染（包括危及生命和致命感染）。r/r LBCL成人患者在本品输注后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)，其中频繁发生的为肺部感染6.8% (4/59)、上呼吸道感染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。r/r FL成人患者发生任一级别感染中，上呼吸道感染10.7% (3/28)、尿路感染3.6% (1/28)、结膜炎3.6% (1/28)；3级或3级以上的感染为尿路感染1例（3级）。

输注瑞基奥仑赛注射液治疗的r/r MCL成人患者中，40.7% (24/59)发生了感染类事件，其中频繁发生的有感染15.3% (9/59)、感染性肺炎11.9% (7/59)、带状疱疹6.8% (4/59)、真菌感染3.4% (2/59)、胃肠道感染3.4% (2/59)、脓毒症3.4% (2/59)；3级或3级以上的感染类事件16例，其中感染6例，感染性肺炎6例，胃肠道感染和脓毒症各2例，其余为菌血症、感染性休克和软组织感染各1例。

部分感染可能会危及生命或导致死亡。严重感染的监测和管理见【注意事项】。

- **长期的血细胞减少**

清淋化疗以及瑞基奥仑赛注射液回输后几周，患者可能发生血细胞减少。

根据实验室检查数据，回输后第29天，有78.0%（46/59）的r/r LBCL成人患者存在血细胞减少，其中 $\geq 3$ 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37.3%（22/59），其中 $\geq 3$ 级1.7%（1/59）；白细胞减少47.5%（28/59），其中 $\geq 3$ 级6.8%（4/59）；淋巴细胞计数减少47.5%（28/59），其中 $\geq 3$ 级11.9%（7/59）；中性粒细胞计数减少40.7%（24/59），其中 $\geq 3$ 级15.3%（9/59）；血小板计数减少28.8%（17/59），其中 $\geq 3$ 级6.8%（4/59）。

r/r FL成人患者在瑞基奥仑赛注射液回输后第29天存在的血细胞减少症患者比例为82.1%（23/28例），其中 $\geq 3$ 级的血细胞减少症发生率为64.3%（18/28例）；淋巴细胞计数减少39.3%（11/28），其中 $\geq 3$ 级14.3%（4/28）；白细胞减少25.0%（7/28），其中 $\geq 3$ 级7.1%（2/28）；中性粒细胞计数减少25.0%（7/28），其中 $\geq 3$ 级7.1%（2/28）；血小板计数减少14.3%（4/28），其中 $\geq 3$ 级7.1%（2/28）；贫血7.1%（2/28），其中 $\geq 3$ 级3.6%（1/28）。

r/r MCL成人患者在接受瑞基奥仑赛注射液回输后发生中性粒细胞计数减少的比例为88.1%（52/59），其中 $\geq 3$ 级69.5%（41/59）；白细胞计数减少的比例为83.1%（49/59），其中 $\geq 3$ 级64.4%（38/59）；贫血的比例为69.5%（41/59），其中 $\geq 3$ 级30.5%（18/59）；血小板计数减少的比例为66.1%（39/59），其中 $\geq 3$ 级35.6%（21/59）；淋巴细胞计数减少的比例为42.4%（25/59），其中 $\geq 3$ 级37.3%（22/59）。

- **低丙种球蛋白血症**

回输后实验室检查，r/r LBCL成人患者发生过IgA、IgG、IgM降低比例分别为54.2%（32/59）、55.9%（33/59）和45.8%（27/59），严重程度均为1级。

r/r FL成人患者从回输至回输后90天时检测到的免疫球蛋白包括IgM、IgG和IgA，呈现进行性的下降，回输29天后，50%~75%的患者出现免疫球蛋白降低，IgA、IgG、IgM降低比例分别为71.4%（20/28）、67.9%（19/28）和57.1%（16/28）；至90天时有50%~86%的患者出现异常，IgA、IgG、IgM降低比例分别为89.3%（25/28）、82.1%（23/28）和57.1%（16/28）。

r/r MCL成人患者在瑞基奥仑赛注射液回输后发生低丙种球蛋白血症的比例为44.1%（26/59），严重程度均为1~2级。回输29天后，30.2%~37.3%的患者出现免疫球蛋白降低，IgA、IgG、IgM降低比例分别为37.7%（20/53）、37.7%（20/53）

和30.2%（16/53）；至90天时有40.5%~57.1%的患者出现异常，IgA、IgG、IgM降低比例分别为47.6%（20/42）、57.1%（24/42）和40.5%（17/42）。至回输后180天时有42.4%~60.6%的可随访患者存在免疫球蛋白异常，IgA、IgG、IgM降低比例分别为51.5%（17/33）、60.6%（20/33）和42.4%（14/33）。

以下不良反应在说明书的其他部分给予了详细的描述（见【注意事项】）

- 细胞因子释放综合征（CRS）
- 神经毒性（NT）
- 严重感染
- 长期的血细胞减少
- 低丙种球蛋白血症

## 【禁忌】

对活性成份或任何辅料有超敏者禁用。

## 【注意事项】

### **重要注意事项**

#### **继发性恶性肿瘤**

国外已经报告CAR-T产品治疗后出现继发性肿瘤（包括T细胞淋巴瘤）的病例。在本品注册临床试验中尚未发现接受回输的受试者发生继发性肿瘤。使用本品后可能发生继发性恶性肿瘤，需要终生监测继发性恶性肿瘤。一旦发现继发性T细胞相关恶性肿瘤，请联系上海药明巨诺生物科技有限公司进行报告，电话400-820-0033，以获取进行相关样本采集和检测的指导。

### **一般注意事项**

鉴于本品治疗相关风险，如果存在以下情况患者需延迟输注：

- 之前化疗导致的严重不良反应尚未恢复（尤其是肺部反应、心脏反应或低血压）。
- 未控制的活动性感染。
- 活动性移植物抗宿主病（GVHD）。

接受本品治疗后不应献血，不应捐献器官、组织或细胞用于移植。

本品仅限于自体使用，在任何情况下均不能给其他患者使用。输注本品前，患者身份信息必须与本品包装盒和冻存管上的患者标识相匹配。如果不匹配，不能输注本品。

### **伴随疾病**

活动性中枢神经系统疾病或肾功能不全，肝功能、肺功能不全或心功能不全的患者可能更容易受到上述不良反应后果的影响，需特别关注。

### **原发性中枢神经系统（CNS）淋巴瘤**

尚无在原发性CNS淋巴瘤患者中使用本品的经验，无法在该人群中确定本品的风险/获益。

### **细胞因子释放综合征（CRS）**

CAR-T细胞治疗可导致CRS发生，甚至是危及生命的CRS，详见【不良反应】。注意回输前确保在输注现场有两次处方剂量的托珠单抗可用。患者接受瑞基奥仑赛注射液后的2周内建议住院监测是否发生CRS，并在接下来的2周内（输注后的第3周和第4周）生活在医疗机构附近继续观察是否有CRS的症状和体征。一旦患者出现CRS症状或体征应立即就医，在医疗机构接受支持治疗、托珠单抗或托珠单抗联合类固醇激素治疗等。

- 基于患者临床表现及早识别CRS，评估并治疗其他原因引起的发热、低氧、低血压。一旦怀疑患者发生CRS，参考表7进行处理。如果患者出现2级或更高级别的CRS（如对补液无反应的低血压，或低血氧需要吸氧）则应进行持续心电监护和血氧饱和度监测。严重CRS患者应考虑进行超声心动图检查以评估心功能。严重危及生命的CRS考虑重症监护支持。

如果怀疑合并NT，给与

- 皮质类固醇激素：基于表7和表8的CRS和NT级别给与更加积极的干预措施
- 托珠单抗：参见表7中CRS的分级处理
- 抗癫痫药物：参见表8中NT的分级处理

表 7: CRS 分级处理

CRS 分级*	托珠单抗和皮质类固醇激素使用	
<b>1 级</b> 发热	-若在回输后 72 小时内发生可考虑托珠单抗 8 mg/kg IV 持续时间>1 小时，总剂量不应超过 800 mg；可考虑地塞米松 10 mg IV q24 小时； -若在回输后 72 小时后发生，对症治疗。	
<b>2 级</b> <b>对症处理并进行适度干预治疗</b> 需氧浓度小于 40%FiO <sub>2</sub> ，或低血压对补液或低剂量单一升压药有反应，或 2 级器官毒性	-托珠单抗 8 mg/kg IV 持续时间>1 小时（总剂量不应超过 800 mg）。 -若对静脉补液或补氧措施无反应，必要时可每 8 小时重复使用托珠单抗。 -托珠单抗 24 小时内使用不得超过 3 次，总共不超过 4 次。 -若在回输后 72 小时内发生给与地塞米松 10 mg IV q12-24 小时。 -若在回输后 72 小时之后发生，可考虑给与地塞米松 10 mg IV q12-24 小时。	-若在 24 小时内没有改善或进展迅速，重复使用托珠单抗并逐步增加地塞米松的剂量和使用频率（10-20 mg IV q6-12 小时）。 -若仍没有改善或持续快速进展，使用最大剂量地塞米松，必要时改用大剂量甲基泼尼松龙 2 mg/kg。使用两次托珠单抗后，可考虑使用其他免疫抑制剂。24 小时内使用托珠单抗不得超过 3 次，总共不超过 4 次。
<b>3 级</b> <b>对症处理并积极干预</b> 需氧浓度大于或等于 40%FiO <sub>2</sub> ，或低血压需要高剂量或多种血管升压药，或 3 级器官毒性，或 4 级转氨酶升高	-托珠单抗给药参考 2 级处理 -给与地塞米松 10 mg IV q12 小时	
<b>4 级</b> <b>危及生命的症状</b> 需要呼吸机支持或持续血液透析(CVVHD)或 4 级器官毒性(不包括 4 级转氨酶升高)	-托珠单抗给药参考 2 级处理 -给与地塞米松 20 mg IV q6 小时	
		-若 24 小时内无改善或 CRS 快速进展，参考 2 级的处理逐步升级托珠单抗和类固醇激素的使用。 -如果仍没有改善或持续快速进展，使用最大剂量地塞米松，必要时改用大剂量甲基泼尼松龙 2 mg/kg。使用两次托珠单抗后，可考虑使用其他免疫抑制剂。24 小时内使用托珠单抗不得超过 3 次，总共不超过 4 次。

\*根据 Lee 标准(Lee et al, 2014)对 CRS 进行分级

如果开始使用皮质类固醇，至少持续使用 3 次或直到症状完全消失，并考虑类固醇激素按临床常规逐渐减量。

### 神经毒性 (NT)

CAR-T细胞治疗可能会导致NT，NT多在CRS之后出现，也可能伴随CRS发生或在CRS之前出现或单独发生。接受瑞基奥仑赛注射液治疗后的2周内建议住院

监测患者是否出现NT症状，并在接下来的2周内（输注后第3周和第4周）生活在医疗机构附近继续监测NT相关的症状和体征，一旦出现应及时给与治疗。

监测患者 NT 的体征和症状，排除 NT 症状的其他原因。如果怀疑存在 NT，对严重或危及生命的 NT 提供重症监护支持治疗并按照表 8 中的建议进行处理。

如果在NT事件期间怀疑并发CRS，给与

- 皮质类固醇激素：基于表7和表8的CRS和NT级别给与积极的干预
- 托珠单抗：根据表7中CRS级别进行分级处理
- 抗癫痫药物：参见表8中NT的分级处理

**表 8： NT 分级处理**

NT 分级*	类固醇激素和抗癫痫药物	
1 级	-开始使用非镇静、抗癫痫药物（如左乙拉西坦）预防癫痫发作。 -若在回输 72 小时之后发生，密切观察。 -若在回输 72 小时之内发生，考虑给与地塞米松 10 mg IV q12-24 小时，使用 2 至 3 天。	
2 级	-使用非镇静、抗癫痫药物（如左乙拉西坦）预防癫痫发作。 -地塞米松 10 mg IV q12 小时，使用 2-3 天，若症状持续则可使用更长时间。用药超过 3 天应考虑逐步减量。	-若神经毒性症状 24 小时后无改善甚至恶化，则增加地塞米松的剂量和/或频率，至最多 20 mg IV q6 小时。 -若再过 24 小时仍无改善，症状迅速加重，或出现危及生命的并发症，给予甲泼尼龙（首先给与 2 mg/kg 负荷剂量，随后 2 mg/kg 每天分 4 次给药，7 天内逐渐减量）。
3 级	-使用非镇静、抗癫痫药物（如左乙拉西坦）预防癫痫发作。 -地塞米松 10-20 mg IV q8-12 小时。单独的 3 级头痛不推荐使用类固醇。	-若神经毒性 24 小时后无改善甚至恶化，则逐步升级至甲泼尼龙（剂量和频率参考 2 级处理）。 -若怀疑脑水肿，考虑过度通气和高渗治疗。给予大剂量甲泼尼龙（1-2 克，必要时每 24 小时重复一次，根据临床情况逐渐减量）和环磷酰胺 1.5 mg/m <sup>2</sup> 。
4 级	-使用非镇静、抗癫痫药物（如左乙拉西坦）预防癫痫发作。 -地塞米松 20 mg IV q6 小时。	

\*根据 CTCAE 分级标准对 NT 进行分级

### 严重感染

合并全身性感染或合并有临床症状的感染患者不应使用瑞基奥仑赛注射液。输注本品后患者可能会发生严重感染（包括危及生命或导致死亡的感染事件），详见【不良反应】。回输后发热除考虑发生CRS外，应注意患者是否合并感染，

可根据医疗常规预防性给予抗生素；若出现发热性中性粒细胞减少，评估患者是否合并感染并可根据医疗常规给予广谱抗生素、补液以及对症支持治疗。

### **病毒再激活**

直接针对B细胞的药物可能导致乙肝病毒（HBV）再激活，有可能导致爆发性肝炎、肝衰竭、死亡等严重后果。在临床研究中未观察到HBV再激活，但请注意在单个核细胞采集前按照临床常规进行检测，如对HBV、HCV和HIV等筛查。对既往乙肝感染以及乙肝核心抗体阳性的患者按临床常规给与预防和治疗以防止病毒再激活。

### **长期血细胞减少**

患者在接受淋巴细胞清除预处理和瑞基奥仑赛注射液回输后可能发生持续数周的血细胞减少，详见【不良反应】。瑞基奥仑赛注射液回输前后应注意监测血细胞计数。

### **低丙种球蛋白血症**

接受瑞基奥仑赛注射液治疗可能发生B细胞发育不全和低丙种球蛋白血症，详见【不良反应】。瑞基奥仑赛注射液注射后应监测免疫球蛋白水平，预防感染，必要时使用预防性抗生素及免疫球蛋白输注。

### **巨噬细胞活化综合征（MAS）/嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）**

接受瑞基奥仑赛注射液治疗可能由于CAR-T细胞不受控制的激活和增殖并活化巨噬细胞而发生巨噬细胞活化综合征（MAS）/嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）。临床常见体征和症状包括发热、器官肿大（脾肿大、肝肿大或淋巴结肿大）、神经系统受累、严重肝功能损害、全血细胞减少，贫血和凝血病（出血、瘀点、瘀斑、紫癜和弥散性血管内凝血）。其他非特异性临床表现如水肿、皮疹、腹泻、恶心、呕吐和腹痛等胃肠道症状。MAS/HLH 治疗的主要原则为抑制各炎性因子释放，常见治疗有激素、阿那白滞素、环孢素、大剂量丙球等。严重的 MAS/HLH 可能会导致败血症、出血、多器官功能衰竭等并发症，因此对于严重免疫紊乱的患者预防性使用抗感染及控制感染治疗方案至关重要。

### **减毒活疫苗**

未对瑞基奥仑赛注射液注射后使用活疫苗的安全性进行过研究。建议淋巴细

胞清除预处理前6周以内直至瑞基奥仑赛注射液用药后免疫恢复前不要注射活病毒疫苗（包括减毒活疫苗）。

### **超敏反应**

瑞基奥仑赛注射液输注后可能发生过敏反应，包括严重的全身性过敏，可能由细胞冻存液二甲基亚砜（DMSO）引起。所有患者应该在治疗前给予对乙酰氨基酚和盐酸苯海拉明。若出现过敏反应应立即停止输注，迅速按照医疗常规进行治疗和处理。

### **肿瘤溶解综合征（TLS）**

尚未发现接受瑞基奥仑赛注射液治疗的患者发生肿瘤溶解综合征。

### **对驾驶和机械操作的影响**

由于瑞基奥仑赛注射液输注后可能发生神经系统不良反应，可能出现神经或精神状态的改变，患者接受治疗后会有意识水平和/或协调功能的下降。建议患者用药后8周内避免驾驶或从事有危险的工作、操作、运动或活动，如避免操作重型机械或有潜在危险性的机械。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

暂无相关数据。

### **【儿童用药】**

在儿童或18岁以下青少年患者中暂无相关数据。

### **【老年用药】**

临床研究中 r/r LBCL 59 例患者最大年龄为 75 岁，最小为 18 岁，平均年龄为 55.4 岁；其中年龄 65 岁及以上的患者 15 例，占 25.4%。<65 岁的 43 例患者当中，24 例最佳缓解达到 CR，10 例达到 PR。≥65 岁的 15 例患者当中，7 例最佳缓解达到 CR，4 例达到 PR。安全性方面，<65 岁的 44 例患者当中，100% 的患者出现治疗期间不良事件（TEAE），其中 72.7% 的患者出现 ≥3 级 TEAE。有 45.5% 的患者出现了 CRS，其中出现 ≥3 级 CRS 的有 2 例，占 4.5%。有 20.5% 的患者出现了 NT，其中出现 ≥3 级 NT 的为 2 例患者，占 4.5%；≥65 岁的 15 例患者当中，100% 的患者出现 TEAE，其中 80% 的患者出现 ≥3 级 TEAE。有 53.3%

的患者出现了 CRS，其中出现 $\geq 3$ 级 CRS 的有 1 例，占 6.7%。有 20% 的患者出现了 NT，无患者出现 $\geq 3$ 级 NT；r/r FL 28 例患者最大年龄为 71 岁，最小为 36 岁，平均年龄 53.8 岁；其中年龄 60 岁及以上[根据 FLIPI-2（滤泡性淋巴瘤预后指数-2）评分年龄分项]的患者 8 例，占 28.6%。 $< 60$  岁的 20 例患者当中，19 例最佳缓解达到 CR，1 例达到 PR。 $\geq 60$  岁的 7 例患者当中，6 例最佳缓解达到 CR，1 例达到 PR。安全性方面， $< 60$  岁的 20 例患者当中，95% 的患者出现 TEAE，其中 60% 的患者出现 $\geq 3$ 级 TEAE。有 50% 的患者发生了 CRS，但无患者出现 $\geq 3$ 级的 CRS。有 20% 的患者出现了 NT，其中出现 $\geq 3$ 级 NT 的患者有 1 例，占 5%； $\geq 60$  岁的 8 例患者当中，100% 的患者出现 TEAE，其中 75% 的患者出现 $\geq 3$ 级 TEAE。有 25% 的患者发生了 CRS，但无患者出现 $\geq 3$ 级的 CRS。有 12.5% 的患者出现了 NT，无患者出现 $\geq 3$ 级 NT。r/r MCL 59 例患者最大年龄为 75 岁，最小为 34 岁，平均年龄 59.6 岁；其中年龄 65 岁及以上的患者 19 例，占 32.2%。 $< 65$  岁的 40 例患者当中，28 例最佳缓解达到 CR，5 例达到 PR。 $\geq 65$  岁的 19 例患者当中，12 例最佳缓解达到 CR，3 例达到 PR。安全性方面， $< 65$  岁的 40 例患者当中，100% 的患者出现 TEAE，其中 92.5% 的患者出现 $\geq 3$ 级 TEAE；有 87.5% 的患者发生了 CRS，7.5% 的患者出现 $\geq 3$ 级的 CRS；有 15.0% 的患者出现了 NT，其中出现 $\geq 3$ 级 NT 的占 7.5%。 $\geq 65$  岁的 19 例患者当中，100% 的患者出现 TEAE，其中 100% 的患者出现 $\geq 3$ 级 TEAE；有 68.4% 的患者发生了 CRS，5.3% 的患者出现 $\geq 3$ 级的 CRS；有 10.5% 的患者出现了 NT，5.3% 患者出现 $\geq 3$ 级 NT。

r/r LBCL 不同年龄组的患者在 TEAE、CRS 及 NT 的发生情况基本接近，无显著差异；r/r FL 不同年龄组的患者在 TEAE 的发生比例上差别不大，但 $< 60$  岁的人群出现 CRS 和 NT 的比例均高于 $\geq 60$  岁的年龄组，但两个年龄组基本都未出现 $\geq 3$ 级 CRS 或 NT 事件。r/r MCL 不同年龄组的患者在 TEAE、CRS 及 NT 的发生比例相近；总体上不同年龄组在疗效及安全性上表现接近，临床数据未见有显著差异。

### **【药物相互作用】**

暂无药物相互作用的数据。

**药物和实验室检测的相互作用：**

本品在生产过程中会使用慢病毒载体作为生产物料。因慢病毒载体与人类免疫缺陷病毒（HIV）有小部分核酸序列一致，因此在接受瑞基奥仑赛注射液治疗后，部分患者进行HIV核酸检测时，可能会产生假阳性的检测结果。

### 【药物过量】

暂无药物过量使用的报告。

本品临床研究中最高剂量为  $150 \times 10^6$  CAR-T 细胞。不得超过该剂量。如发生超过该剂量的情况，请联系上海药明巨诺生物科技有限公司，电话 400-820-0033。

### 【临床药理】

#### *作用机制*

瑞基奥仑赛是一种靶向 CD19 的嵌合抗原受体 T 细胞疗法，输注至体内后会与表达 CD19 的靶细胞结合，激活受体中的 4-1BB（CD137）和 CD3 $\zeta$  共刺激域并同时激活下游信号通路，诱导 CAR-T 细胞的活化和增殖并产生对靶细胞的直接杀伤作用。激活的 CAR-T 细胞同时会激活一系列免疫反应并导致细胞因子、趋化因子的分泌，这种效应也会发挥对靶细胞的间接杀伤作用。

#### *药效学*

瑞基奥仑赛输注后第二天开始，外周血中的 CD19 阳性细胞计数开始下降并在之后的约 30 天内保持较低浓度，随后逐渐回升，3 个月后显著回升。

输注后外周血中部分细胞因子和趋化因子（如 IL-2、IL-6、IL-15、IFN- $\gamma$ 、MCP-1）的浓度产生了一过性的变化，各种因子水平均在 3 个月时回复至接近基线水平。血清中部分细胞因子的浓度变化与 CRS/NT 的发生存在相关性。发生 CRS/NT 的患者的血清 IL-6、IFN- $\gamma$  的峰值浓度水平高于未发生的患者的；发生三级及以上 CRS/NT 的患者的血清 IL-6、IFN- $\gamma$  的峰值浓度水平高于 1-2 级及未发生 CRS/NT 的患者的。

#### *药代动力学*

输注瑞基奥仑赛注射液（ $25 \times 10^6 \sim 150 \times 10^6$  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。复发/难治性大 B 细胞淋巴瘤的患者 CAR-T 细胞的峰值水平绝大多数出现在瑞基奥仑赛注射液

输注后7~27天，复发/难治滤泡性淋巴瘤患者的峰值水平出现在输注后7~23天（输注当天为第1天），复发/难治套细胞淋巴瘤患者的峰值水平出现在输注后4~21天（输注当天为第1天）。

### **成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤（r/r LBCL）**

瑞基奥仑赛注射液治疗成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤时，在接受 $100 \times 10^6$ 和 $150 \times 10^6$  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/ $\mu\text{g}$ （n=34）和25214.5拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=24）， $AUC_{1-29}$ 中位值分别为251361.15天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=34）和235963.15天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=18）。

瑞基奥仑赛注射液治疗成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤时，在接受 $100 \times 10^6$ 和 $150 \times 10^6$  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/ $\mu\text{g}$ （n=15）vs 231434.30天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=37）]和3.34倍[72920.0拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=17）vs 21855.0拷贝数/ $\mu\text{g}$ （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/ $\mu\text{g}$ （n=17）和22767.0拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=41）， $AUC_{1-29}$ 中位值分别为347029.9天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=14）和231693.4天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=38）。

### **成人复发/难治性滤泡性淋巴瘤（r/r FL）**

瑞基奥仑赛注射液治疗成人复发/难治性滤泡性淋巴瘤时，在接受 $100 \times 10^6$ 和 $150 \times 10^6$  CAR-T细胞剂量的患者（n=28）中，血液中CAR-T细胞的数量与3个月完全缓解与否未见显著相关性。获得完全缓解的患者和未完全缓解患者体内的CAR-T细胞 $C_{max}$ 中位水平分别为24519.0拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=23）和22322.0拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=5）， $AUC_{1-29}$ 中位值分别为255983.30天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=23）和131016.30天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=5）。

瑞基奥仑赛注射液治疗成人复发/难治性滤泡性淋巴瘤时，在接受 $100 \times 10^6$ 和 $150 \times 10^6$  CAR-T细胞剂量的患者（n=28）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2.26倍[411363.80天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=5）vs 181770.30天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$ （n=23）]和1.71倍

[38146.0拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=5) vs 22322.0拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=23)]。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 $C_{\text{max}}$ 中位水平分别为51956.0拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=3)和22322.0拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=25)， $\text{AUC}_{1-29}$ 中位值分别为502953.30天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=3)和203532.80天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=25)。

### **成人复发/难治性套细胞淋巴瘤 (r/r MCL)**

瑞基奥仑赛注射液治疗成人复发/难治性套细胞淋巴瘤时，在接受 $100\times 10^6$ 细胞剂量的患者 (n=59) 中，有2例患者未能使用qPCR检测到瑞基奥仑赛细胞的扩增，故以下PK参数统计按总数57例计算。获得客观缓解的患者和未客观缓解患者体内的CAR-T细胞 $C_{\text{max}}$ 中位水平分别为111333.0拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=42)和33904.0拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=15)， $\text{AUC}_{1-29}$ 中位值分别为632968.05天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=38)和345217.80天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=13)。

瑞基奥仑赛注射液治疗成人复发/难治性套细胞淋巴瘤时，在接受 $100\times 10^6$  CAR-T细胞剂量的患者 (n=57) 中，使用托珠单抗的患者体内的CAR-T细胞 $\text{AUC}_{1-29}$ 高于未使用托珠单抗的患者，相应中位值分别为1197080.50天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=15) vs 384375.50天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=36)。使用托珠单抗的患者和未使用托珠单抗的患者体内的CAR-T细胞的 $C_{\text{max}}$ 中位水平分别为108996.0 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=17)和55257.0 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=40)。使用皮质类固醇激素的患者体内的CAR-T细胞 $\text{AUC}_{1-29}$ 高于未使用皮质类固醇激素的患者，相应中位值分别为1315937.90天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=18) vs 396595.00天 $\times$ 拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=33)。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 $C_{\text{max}}$ 中位水平分别为126926.5拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=22)和54022.0拷贝数/ $\mu\text{g}$  (n=35)。

对于上述适应症中的完全缓解患者，部分患者外周血中CAR-T细胞可存在24个月。

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。

### **遗传毒理学**

未进行遗传毒理学研究，未进行瑞基奥仑赛对生育力的影响的研究。

### **【临床试验】**

本品用于治疗成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤的适应症基

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。用于治疗成人复发/难治性套细胞淋巴瘤的适应症基于在中国进行的一项开放性II期临床研究（JWCAR029-005）获得批准上市。

在复发难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者中进行了一项开放性I/II期临床研究（JWCAR029-002），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）和滤泡性淋巴瘤成年患者的安全性，并确定 $100 \times 10^6$ 、 $150 \times 10^6$  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。II期研究分为两个队列，A队列为经过 $\geq 2$ 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）；B队列为经过 $\geq 2$ 线治疗的复发/难治性滤泡性淋巴瘤患者，包括组织学分级为1、2、3a级的滤泡性淋巴瘤。A队列及B队列患者需同时满足以下入组标准：入组患者年龄 $\geq 18$ 岁，同时要求患者的ECOG $\leq 1$ ，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） $> 50$  mL/min，谷丙转氨酶（ALT） $\leq 5 \times$ ULN且总胆红素 $< 2.0$  mg/dL， $\leq$ CTCAE 1级呼吸困难且在室内空气环境下SpO<sub>2</sub> $\geq 92\%$ ，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。

JWCAR029-005是一项开放、多中心、单臂的临床研究，该研究评估了瑞基奥仑赛注射液治疗复发/难治性套细胞淋巴瘤的有效性和安全性。该研究入选患者需明确病理类型为套细胞淋巴瘤，至少接受过CD20靶向药物、蒽环类药物或苯达莫司汀及BTKi药物在内的治疗后失败的r/r MCL患者，需同时满足以下入组标准：入组患者年龄 $\geq 18$ 岁，同时要求患者的ECOG $\leq 1$ ，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 $\geq 75,000$ / $\mu\text{L}$ 、血红蛋白 $\geq 80$  g/L，血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限（ULN）或肌酐清除率（Cockcroft和Gault） $> 30$  mL/min，谷丙转氨酶（ALT） $\leq 5 \times$ ULN且总胆红素 $< 2.0$  mg/dL， $\leq$ CTCAE 1级呼吸困难且在

室内空气环境下SpO<sub>2</sub>≥92%，左心室射血分数（LVEF）≥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。

### **成人复发/难治性大B细胞淋巴瘤（r/r LBCL）**

I/II期JWCAR029-002研究A队列（r/r LBCL）两个剂量水平共有59例患者接受了本品回输，100×10<sup>6</sup>CAR-T剂量组27例（包括I期4例、II期23例）和150×10<sup>6</sup>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/m<sup>2</sup>/天）和环磷酰胺（250 mg/m<sup>2</sup>/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。6个月随访数据分析时对受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。数据截止2022年01月28日，末例受试者24个月随访结束。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%），其中完全缓解率（CRR）为44.8%（I期70.0%，II期39.6%），部分缓解率（PRR）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CRR为37.9%（I期50.0%，II期35.4%），PRR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%）。截至随访24个月，最佳ORR为77.6%，最佳CRR为53.5%。中位总生存未达到，24个月总生存率69.3%。3个月时、6个月时的缓解率以及随访至24

个月的最佳缓解率见表9，6个月临床研究有效性见表10。随访至24个月总生存（OS）时间Kaplan-Meier生存曲线见图1。

**表 9：大 B 细胞淋巴瘤 3 个月时和 6 个月时的客观缓解率和完全缓解率**

	<b>100×10<sup>6</sup></b> <b>(N=27)</b>	<b>150×10<sup>6</sup></b> <b>(N=31)</b>	<b>合计</b> <b>(N=58*)</b>
<b>3 个月时</b>			
ORR, n	18	17	35
ORR (95%CI) (%)	66.7( 46.0, 83.5)	54.8( 36.0, 72.7)	60.3 ( 46.6, 73.0)
CRR, n	16	10	26
CRR (95%CI) (%)	59.3( 38.8, 77.6)	32.3( 16.7, 51.4)	44.8 ( 31.7, 58.5)
<b>6 个月时</b>			
ORR, n	14	11	25
ORR (95%CI) (%)	51.9( 32.0, 71.3)	35.5( 19.2, 54.6)	43.1 (30.2, 56.8)
CRR, n	13	9	22
CRR (95%CI) (%)	48.2( 28.7, 68.1)	29.0( 14.2, 48.0)	37.9 (25.5, 51.6)
<b>截至随访 24 个月的最佳缓解率</b>			
ORR, n	21	24	45
ORR (95%CI) (%)	77.8( 57.7, 91.4)	77.4( 58.9, 90.4)	77.6( 64.7, 87.5)
CRR, n	16	15	31
CRR (95%CI) (%)	59.3( 38.8, 77.6)	48.4( 30.2, 66.9)	53.5( 39.9, 66.7)

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 10：大 B 细胞淋巴瘤 6 个月临床研究有效性**

	<b>100×10<sup>6</sup></b> <b>(N=27)</b>	<b>150×10<sup>6</sup></b> <b>(N=31)</b>	<b>接受瑞基奥仑赛注射液治疗的患者</b> <b>(N=58例<sup>c</sup>)</b>
缓解持续时间(DOR)(月) <sup>a</sup> 中位值 <sup>b</sup> (95%CI)	8.0 ( 5.16, NA)	6.0 ( 4.01, NA)	8.0 ( 5.09, NA)
最佳疗效为CR的DOR (月)中位值 (95%CI)	NA ( 5.16, NA)	NA ( 4.53, NA)	NA ( 6.31, NA)
最佳疗效为PR的DOR (月)中位值 (95%CI)	4.8 ( 2.07, 6.21)	3.4 ( 1.61, 5.98)	4.3 ( 2.17, 6.21)
无进展生存期(月) 中位值 (95%CI)	7.1 ( 5.55, NA)	5.6 ( 3.09, NA)	7.0 ( 5.26, NA)
总生存期(月) 中位值 (95%CI)	NA ( 10.35, NA)	NA ( 6.97, NA)	NA ( 9.43, NA)

数据截止2020年06月17日

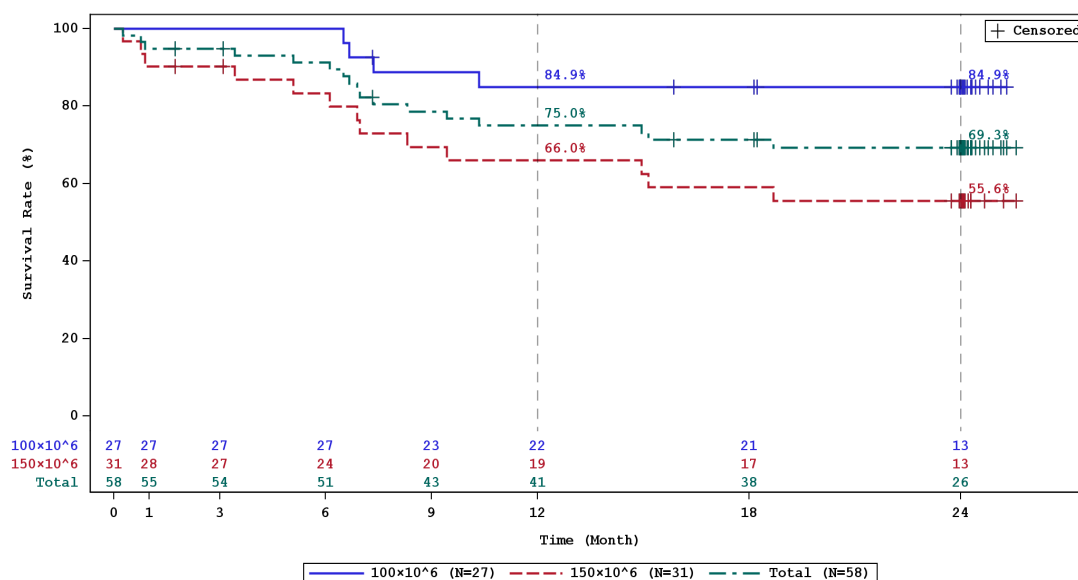
CI, 置信区间; NA, 无数据

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。

图 1: 研究者评估的随访至 24 个月总生存 (OS) 时间 Kaplan-Meier 生存曲线



注: 未死亡的受试者以最后随访或记录日期删失。

### 成人复发/难治性滤泡性淋巴瘤 (r/r FL)

I/II期研究JWCAR029-002的B队列 (r/r FL) 两个剂量水平共有28例患者接受了本品回输, 100 × 10<sup>6</sup>CAR-T剂量组16例(包括I期3例、II期13例)和150 × 10<sup>6</sup>CAR-T剂量组12例 (包括I期1例、II期11例)。1例100 × 10<sup>6</sup>CAR-T剂量组患者回输前发现第二肿瘤, 故疗效评估基于其余27例患者。

B队列研究流程与A队列一致, 28例患者中有9例在单个核细胞采集后, 瑞基奥仑赛注射液回输前接受了桥接抗肿瘤治疗。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39.71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3.25天。瑞基奥仑赛注射液平均回输剂量为6.29 mL (标准差2.816 mL), 平均输注时间为12.6分钟 (标准差6.59分钟)。

至数据截止2021年12月17日, 所有患者获取了至少6个月的评估结果, 27例疗效评估患者中, 研究者评估第3个月末的完全缓解率 (CRR) 为85.19%, 客观缓解率(ORR)为100%, 其中23例患者CR, 4例患者PR。6个月末的CRR为77.78%,

ORR为92.59%，其中21例患者CR，4例患者PR，1例SD以及1例PD。最佳完全缓解率（bCRR）为92.59%，最佳客观缓解率为100%。3个月时、6个月时的缓解率以及最佳缓解率见表11。中位OS未达到。6个月临床研究有效性见表12。

**表 11：滤泡性淋巴瘤 3 个月时和 6 个月时的客观缓解率和完全缓解率**

	<b>100×10<sup>6</sup></b> <b>(N=15)</b>	<b>150×10<sup>6</sup></b> <b>(N=12)</b>	<b>合计</b> <b>(N=27*)</b>
<b>3 个月时</b>			
CRR, n	13	10	23
CRR(95%CI)(%)	86.7( 59.54, 98.34)	83.33( 51.59, 97.91)	85.19( 66.27, 95.81)
ORR, n	15	12	27
ORR(95%CI)(%)	100.00( 78.20,100.00)	100.00( 73.54,100.00)	100.00( 87.23,100.00)
<b>6 个月时</b>			
CRR, n	11	10	21
CRR(95%CI)(%)	73.33 (44.90, 92.21)	83.33 (51.59, 97.91)	77.78 (57.74, 91.38)
ORR, n	13	12	25
ORR(95%CI)(%)	86.67 (59.54, 98.34)	100.00 (73.54, 100.00)	92.59 (75.71, 99.09)
<b>最佳缓解</b>			
CRR, n	14	11	25
CRR(95%CI)(%)	93.33 (68.05, 99.83)	91.67 (61.52, 99.79)	92.59( 75.71, 99.09)
ORR, n	15	12	27
ORR(95%CI)(%)	100.00 (78.20, 100.00)	100.00 (73.54, 100.00)	100.00( 87.23,100.00)

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4例受试者、II期临床试验23例受试者。

**表 12：滤泡性淋巴瘤 6 个月临床研究有效性**

	<b>100×10<sup>6</sup></b> <b>(N=15)</b>	<b>150×10<sup>6</sup></b> <b>(N=12)</b>	<b>接受瑞基奥仑赛注</b> <b>射液治疗的患者</b> <b>(N=27例<sup>c</sup>)</b>
缓解持续时间（DOR） （月） <sup>a</sup> 中位值 <sup>b</sup> （95%CI）	NA（8.25, NA）	NA（6.93, NA）	NA（8.25, NA）
最佳疗效为CR的DOR （月）中位值（95%CI）	NA（8.25, NA）	NA（6.93, NA）	NA（8.25, NA）
最佳疗效为PR的DOR （月）中位值（95%CI）	NA（NA, NA）	NA（NA, NA）	NA（NA, NA）
无进展生存期（月），中 位值（95%CI）	NA（8.97, NA）	NA（7.79, NA）	NA（8.97, NA）
总生存期（月），中位值 （95%CI）	NA（NA, NA）	NA（NA, NA）	NA（NA, NA）

数据截止2021年12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 4 例受试者、II 期临床试验 23 例受试者。

结合  $100 \times 10^6$  CAR-T 剂量组和  $150 \times 10^6$  CAR-T 剂量组疗效及安全性, 经审批推荐  $100 \times 10^6$  CAR-T 为上市剂量。

### 成人复发/难治性套细胞淋巴瘤 (r/r MCL)

一项 II 期 JWCAR029-005 的临床试验中共有 59 例 MCL 患者接受了本品回输, 接受的剂量为  $100 \times 10^6$  CAR-T, 故疗效评估基于 59 例患者。

59 例患者中有 32 例在单个核细胞采集后, 瑞基奥仑赛注射液回输前为控制疾病进展而接受了桥接抗肿瘤治疗。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 38.86 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 4.4 天。瑞基奥仑赛注射液平均回输剂量为 4.70 mL (标准差 1.494 mL), 平均输注时间为 10.4 分钟 (标准差 3.85 分钟)。

至数据截止 2024 年 01 月 25 日, 所有患者获取了至少 6 个月的评估结果, 59 例疗效评估患者中, 研究者评估第 3 个月末的客观缓解率 (ORR) 为 71.19%, 完全缓解率 (CRR) 为 59.32%, 其中 35 例患者 CR, 7 例患者 PR。6 个月时的 ORR 为 55.93%, CRR 为 49.15%, 其中 29 例患者 CR, 4 例患者 PR。最佳完全缓解率 (bCRR) 为 67.80%, 最佳客观缓解率为 81.36%。3 个月时和 6 个月时的缓解率以及最佳缓解率见表 13。中位 OS 19.5 (95% CI: 12.32, NA)。6 个月临床研究有效性见表 14。

表 13. 套细胞淋巴瘤 3 个月时和 6 个月时的客观缓解率和完全缓解率

	<b>100×10<sup>6</sup></b> <b>(N=59)</b>
<b>3 个月时</b>	
ORR, n	42
ORR(95%CI)(%)	71.19 (57.92, 82.24)
CRR, n	35
CRR(95%CI)(%)	59.32 (45.75, 71.93)
<b>6 个月时</b>	
ORR, n	33
ORR(95%CI)(%)	55.93 (42.40, 68.84)
CRR, n	29
CRR(95%CI)(%)	49.15 (35.89, 62.50)
<b>最佳缓解</b>	
ORR, n	48
ORR(95%CI)(%)	81.36 (69.09, 90.31)
CRR, n	40
CRR(95%CI)(%)	67.80 (54.36, 79.38)

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。

表 14: 套细胞淋巴瘤 6 个月临床研究有效性

	<b>100×10<sup>6</sup></b> <b>(N=59)</b>
缓解持续时间（DOR）（月） <sup>a</sup> 中位值 <sup>b</sup> （95%CI）	18.1（6.87, NA）
最佳疗效为CR的DOR（月）中位值（95%CI）	18.1（7.62, NA）
最佳疗效为PR的DOR（月）中位值（95%CI）	4.6（1.12, NA）
无进展生存期（月），中位值 <sup>c</sup> （95%CI）	13.0（6.01, NA）
总生存期（月），中位值（95%CI）	19.5（12.32, NA）

数据截止2024年01月25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. 考虑到两例退出研究的受试者没有确认的PD（疾病进展）评估, 将研究者确定的退出日期作为PD事件并进行分析

## 【药理毒理】

### 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 $\zeta$ 活化结构域构成。CD3 $\zeta$ 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。

### 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注射液的致癌性、遗传毒性和生殖毒性研究。

## 【贮藏】

本品保存于-130℃或以下的气相液氮中。

产品在 $\leq -60^{\circ}\text{C}$ 条件下48小时内运输送至使用地点，或产品在 $\leq -130^{\circ}\text{C}$ 的液氮气相条件下192小时内运输送至使用地点。运输过程中不可辐照，运输后产品直接复融使用，不能再次冻存。

## 【包装】

本品装于环烯烃共聚物（COC）的5 mL冻存管内。

冻存管放置在有内衬卡槽的纸盒中。

运输容器为保温箱或液氮罐，保温箱的隔热层材质为EPS，蓄冷剂为干冰。

1支/盒、2支/盒、3支/盒或4支/盒。

## 【有效期】

6个月

**【执行标准】**

YBS00142022

**【批准文号】**

国药准字 S20210035

**【上市许可持有人】**

名称：上海药明巨诺生物科技有限公司

注册地址：中国（上海）自由贸易试验区中科路 699 号 1 幢 B 栋 5 层 01 室

联系方式：上海市浦东新区中科路 633 号惠生中心 B 栋 5 层

邮政编码：201210

电话号码：400-820-0033

传真号码：021-50780761

网址：<http://www.jwtherapeutics.com>

**【生产企业】**

企业名称：苏州药明巨诺生物科技有限公司

生产地址：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（1 层、3-4 层）