

阿基仑赛注射液

(CXSS2000006)

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5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.....	10
(三) 临床药理评价.....	11
(四) 有效性评价.....	12
(五) 安全性评价.....	18
(六) 风险分析与控制.....	27
(七) 获益与风险评估.....	27
(八) 说明书审核.....	30
四、处理意见.....	30
(一) 技术结论.....	30
(二) 上市后要求.....	30

(三) 上市后风险控制	31
-------------------	----

批准日期：2021 年 6 月 22 日

批准文号：国药准字 S20210019

阿基仑赛注射液(CXSS2000006)

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	复星凯特生物科技有限公司	中国（上海）自由贸易试验区康南路 222 号
生产企业	复星凯特生物科技有限公司	上海市浦东新区新场镇康新公路 2277 号天慈中商药业 1 号厂房

(二) 药品信息

通用名	阿基仑赛注射液
英文名	Axicabtagene Ciloleuceel 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
结构特征	<input type="checkbox"/> 新化学实体 <input type="checkbox"/> 已有化合物的成盐或酯等 <input type="checkbox"/> 不适用

	<input checked="" type="checkbox"/> 其他：生物制品
剂型及规格	<p>剂型：注射液</p> <p>规格：本品体积约为 68mL/袋。目标剂量为 2.0×10^6 个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重（可接受范围：$1.5 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^6$ 抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重），最高为 2.0×10^8 个抗 CD19 CAR-T 细胞/剂量。</p>
适应症等	<p><input checked="" type="checkbox"/>适应症 <input type="checkbox"/>功能主治 <input type="checkbox"/>接种人群</p> <p>既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）非特指型（NOS），原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL。</p>
用法用量	<p>患者在输注本品前的第 5、4 和 3 天，采用静脉输注环磷酰胺 500 mg/m^2 和氟达拉滨 30 mg/m^2 化疗预处理后，本品通过单次静脉注射给药，给药剂量为 2.0×10^6 个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重（可接受范围：$1.5 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^6$ 抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重），最高为 2.0×10^8 个抗 CD19 CAR-T 细胞/剂量。</p>
受理的注册分类	治疗用生物制品 3 类

完成的临床试验内容	境内 <input type="checkbox"/> I 期 <input checked="" type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 境外 <input checked="" type="checkbox"/> I 期 <input checked="" 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: 2018L02991 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 type="checkbox"/> 是 <input checked="" type="checkbox"/> 否
优先审评审批	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input checked="" 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 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。 注: 本品于2020年2月26日申请优先审评审批。经审核, 本申请符合《总局关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》(食药监药化管〔2017〕126号)规定的优先审评审批范围, 同意按优先审评范围(一)3款具有明显治疗优势药品纳入优先审评程序, 公示时间为2020年3月5日。
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2月21日

召开会议情况:

序号	会议名称	会议时间
1	综合审评会	2021年5月6日
2	专家咨询会	2020年10月22日

补充资料: 2020年6月和11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:

2019年12月02日, 申请人递交了上市许可申请前沟通交流申请, 药审中心药学专业及临床专业以书面形式答复, 同意本品提交上市许可申请。

2020年12月23日, 药审中心发起与申请人进行本品上市前的主动沟通交流, 主要对本品上市后所需管控文件和临床研究计划进行确认。

(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

2020年11月7日至11日核查中心委派检查组分别对本品的研制现场和生产现场进行了药品注册现场核查。被检查单位为复星凯特生物科技有限公司, 检查地点为: 研制单位: 上海市浦东新区康南路222号研发楼2楼; 生产单位: 上海市浦东新区新场镇康新公路2277

号天慈中商药业 1 号厂房。

现场检查结论为“通过”。本品研制现场与生产现场生产设施设备、生产环境、检查体系基本一致。动态生产批生产用原辅料、原液和制剂生产工艺与参数、处方、中间体控制等情况与申报内容一致，未发现真实性问题。

(二) 样品检验情况

2020 年 8 月 6 日，中检院完成了三批注射液的注册检验（中检生检【2020】708 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 7 月 20 日-24 日、9 月 22 日-24 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评价 FKC876（阿基仑赛）注射液治疗复发难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤（NHL）的安全性和疗效的单臂开放性临床研究。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

非霍奇金淋巴瘤（NHL）为一组来源于淋巴细胞的异质性肿瘤，最常见起源于 B 淋巴细胞，少部分起源于 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）和转化的滤泡淋巴瘤（TFL）是 B 细胞 NHL 中最常见的侵袭性亚型，进展快、预后差。大约 50%的侵袭性 B 细胞 NHL 最终会进展为复发难治性疾病，未经治疗的中位生存率（OS）仅为 3-4 个

月。

侵袭性 B 细胞 NHL 的标准一线治疗是蒽环类药物联合利妥昔单抗的 R-CHOP 方案，但仅有不到 40% 的受试者可以获得长期缓解。复发/难治性侵袭性 B 细胞 NHL 的患者通常采用利妥昔单抗联合铂类为基础的化疗进行治疗，然后对适合移植的患者进行自体造血干细胞移植（ASCT）。对二线治疗有缓解的患者中只有一半适合进行 ASCT，大约 10% 的复发/难治性淋巴瘤患者可以在 ASCT 后长期存活。因此，只有少部分复发/难治性淋巴瘤患者获益于 ASCT。

那些对一线治疗无反应（原发难治）、二线或更后线治疗无缓解、复发后不适合进行移植以及移植后早期复发的患者生存率都很低，并且没有其他治愈选择，在这些患者中存在显著未被满足的医疗需求。基于一项回顾性 meta 分析（SCHOLAR-1 研究），复发/难治性 B 细胞 NHL 经过挽救治疗的 ORR 为 20-30%，完全缓解率（CRR）<15%，中位 OS 为 6 个月。

阿基仑赛注射液利用抗 CD19-CAR 工程改造而成，含有来源于鼠 FMC63 单克隆抗体的抗人 CD19 单链可变区片段（scFV），人 CD28 的部分细胞外结构域以及完整的跨膜和细胞内信号转导结构域以及 CD3 ζ ，采用 γ 逆转录病毒载体系统进行 T 细胞转染。抗 CD19 CAR-T 细胞以非主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）形式与肿瘤上的抗原 CD19 结合，启动特异性杀伤肿瘤效应。

本品最初由美国 Kite Pharma 公司研发，2017 年 3 月在美国 FDA

递交上市申请后获得了 FDA 突破性疗法和优先审评的授权，并于 2017 年 10 月 8 日获得 BLA 许可上市，商品名为 Yescarta[®]，英文通用名为 Axicabtagene Ciloleucel，是全球首款针对非霍奇金淋巴瘤的 CAR-T 细胞药物。之后，分别于 2018 年 8 月、2019 年 2 月、2020 年 2 月和 2021 年 1 月在欧洲、加拿大、澳大利亚和日本获批上市。复星凯特生物科技公司通过完全技术转移将美国 Kite 公司的 Axicabtagene Ciloleucel 引入中国生产（代号 FKC876），本品于 2018 年 8 月获批在中国进行桥接临床试验：“一项评估 FKC876 在难治性侵袭性 NHL 的受试者中安全性和有效性的单臂开放性研究”，以补充此产品用于中国患者的疗效、安全性、药代动力学及药效学数据。

（二）药理毒理评价

药理作用

阿基仑赛注射液是一种靶向 CD19 的基因修饰的自体 T 细胞免疫疗法，可与表达 CD19 的肿瘤细胞和正常 B 细胞结合。研究显示，当抗 CD19 CAR-T 细胞与表达 CD19 的靶细胞结合后，CD28 和 CD3-zeta 共刺激结构域激活下游级联信号，导致 T 细胞活化、增殖、获得效应功能并分泌炎症细胞因子和趋化因子。这一系列事件导致了对表达 CD19 细胞的杀伤。

毒理研究

对来自 3 例患者的 CAR-T 细胞产品进行了基因插入位点（VIS）分析，VIS 呈多克隆性，未检测到优先整合位点。VIS 优先出现在转录启动子（TSS）附近，仅有不到 5% 的 VIS 位于外显子中，无证据证明特定 VIS 会导致 T 细胞优先增殖。

尚未对阿基仑赛注射液进行遗传毒性、生殖毒性和致癌性研究。

(三) 临床药理评价

药效动力学

ZUMA-1 临床试验中输注 Axicabtagene Ciloleucel 后，通过检测 4 周内血清中细胞因子、趋化因子和其他分子的浓度变化值来评估药效学反应。分析的细胞因子和趋化因子例如 IL-6、IL-8、IL-10、IL-15、TNF α 、IFN- γ 和 sIL2R α 等，这些生物标志物在 Axicabtagene Ciloleucel 输注后 14 天内达到峰值，通常在输注后 28 天内恢复到基线水平。由于抗 CD19 CAR-T 细胞的靶向效应，预计 B 细胞再生障碍会持续存在一段时间。ZUMA-1 临床试验中，45% 的患者在基线时，外周血中未检测到 B 细胞；大多数患者在第 3 个月（80%）和第 6 个月（78%）时，外周血中未检测到 B 细胞；在第 24 个月时仍处于持续缓解的可评估患者中，75% 的患者可检测到 B 细胞。

阿基仑赛注射液在中国患者体内的药代动力学研究评估了 24 例患者血清中 16 种关键分析物的变化，包括 IL-15、IL-6、TNF- α 、IL-1ra、IL-10、IL-2、IL-2R α 、GM-CSF、颗粒酶 B、IFN- γ 、CRP、Ferritin、IL-8、MCP-1、IP-10 和 VCAM-1。多种血清分析物的浓度在本品输注之后升高，一般在 14 天内达到峰值，并且通常在输注后 4 周至 3 个月恢复到基线水平。输注 7 天及 2 周后，分别有 83% 及 100% 的患者未检测到 B 细胞。随访 3 个月和 6 个月时，分别有 40% 和 83% 的患者外周血标本中检测到 B 细胞恢复。

药代动力学

ZUMA-1 试验输注 Axicabtagene Ciloleucel 后，抗 CD19 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。抗CD19 CAR-T细胞的峰值水平出现在Axicabtagene Ciloleucel输注后的7~14天。年龄(范围:23-76岁)和性别对Axicabtagene Ciloleucel的AUC₀₋₂₈和C_{max}没有显著影响。

外周血中抗CD19 CAR-T细胞的数量与客观缓解(完全缓解或部分缓解)呈正相关。部分患者需要托珠单抗和皮质类固醇激素治疗CRS和神经系统毒性。通过检测AUC₀₋₂₈和C_{max}发现,应用托珠单抗患者(n=44)的AUC₀₋₂₈和C_{max}分别为未应用托珠单抗患者(n=57)的262%和232%。类似地,应用皮质类固醇激素患者(n=26)的AUC₀₋₂₈和C_{max}分别为未应用皮质类固醇激素患者(n=75)的217%和155%。

阿基仑赛注射液在中国患者体内的整体药代动力学趋势与ZUMA-1研究相似。外周血中抗CD19 CAR-T细胞的中位达峰时间为输注后第8天(范围:7~29天),中位C_{max}为129.1个细胞/ μ L,中位AUC₀₋₂₈为820.3天 \times 细胞/ μ L。未获得客观缓解的患者的C_{max}和AUC₀₋₂₈整体略低于获得客观缓解的患者,而获得PR和CR的患者的C_{max}和AUC₀₋₂₈未显示出显著差异。

未进行本品的肝肾损害研究。

(四) 有效性评价

1. 中国临床试验: FKC876-2018-001

该研究是一项评估FKC876在复发/难治性侵袭性NHL的受试者中安全性和有效性的单臂、开放性研究。入组受试者必须接受过CD20单抗和蒽环类药物治疗,满足一线治疗无反应、二线或更后线治疗无

缓解、自体造血干细胞移植(ASCT)后疾病进展或 12 个月以内复发。

截止 2020 年 4 月 14 日，总共 27 例患者接受白细胞单采，有 1 例患者因产品制备剂量未达放行标准，1 例患者因疾病进展未能接受本品治疗，1 例患者因研究者决定在淋巴细胞清除预处理之前退出试验。患者从白细胞单采至开始 FKC876 回输的中位时间为 23.5 天(范围：16 至 36 天)。24 例受试者接受预处理化疗和 FKC876 回输。患者在输注 FKC876 前的第 5、4 和 3 天，采用静脉输注环磷酰胺 500 mg/m² 和氟达拉滨 30 mg/m² 清除淋巴细胞化疗后，FKC876 通过单次静脉注射给药，给药剂量为 2×10⁶ 个 CAR-T 细胞 / kg 病人体重(体重大于 100kg 的患者均给予 2×10⁸ 个 CAR-T 细胞)。24 例接受本品治疗的患者中，根据 2016 WHO 分类，19 例患者为 DLBCLNOS，1 例为富于 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤、2 例为原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤，2 例为滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL。88%为二线或更后线治疗后难治，4%为原发难治，8%为自体造血干细胞移植后复发。71%患者对末线治疗最佳疗效为疾病进展(PD)，25%为疾病稳定(SD)。

主要疗效终点为 mITT 集中研究者根据 Lugano 2014 淋巴瘤疗效评估标准评估的 ORR，次要疗效终点包括 DOR、PFS 和 OS。mITT 集中 24 例完成本品输注后至少随访 3 个月的患者，研究者和独立评审委员会评估的 ORR 均为 79.2%，其中研究者评估的完全缓解率为 42%，部分缓解率为 38%。独立评审委员会评估的完全缓解率为 33%，部分缓解率为 46%。

研究者评估获得客观缓解的患者中，2 例首次疗效评估为 SD 的

患者，在输注后 6 个月转为 CR，且至数据截止日，这 2 例患者均处于持续 CR 状态。至少随访 3 个月时，仍有 41.7% 患者维持客观缓解，且均维持持续完全缓解状态。与最佳疗效为 PR 的患者相比，获得 CR 的患者缓解持续时间更长，获得 PR 的患者中，中位 DOR 为 2 个月（95% CI: 0.6, 2.2），获得 CR 的患者中，中位 DOR 尚未达到。所有患者的中位 OS 尚未达到（95%CI: 5.6 个月，不可评估），3 个月 OS 率为 88%（表 1）。

表1 FKC876-2018-001中国临床研究疗效汇总

	接受阿基仑赛注射液治疗的患者 (N=24)
客观缓解率 (ORR) ^a (%) (95%CI)	79 (58, 93)
完全缓解率 (CR) (%) (95%CI)	42 (22, 63)
部分缓解率 (PR) (%) (95%CI)	38 (19, 59)
缓解持续时间 (DOR) (月) ^b 中位值 ^c (95%CI)	3.4 (2.0, NE)
最佳疗效为 CR 的 DOR (月) 中位值 (95%CI)	NE (NE, NE)
最佳疗效为 PR 的 DOR (月) 中位值 (95%CI)	2.0 (0.6, 2.2)
无进展生存期 (月), 中位值 (95%CI)	3.1 (2.0, NE)
总生存期 (月), 中位值 (95%CI)	NE (5.6, NE)
3 个月的 OS (%) (95%CI)	88 (66, 96)

CI, 置信区间; NE, 不可评估 (未达到)

a. 根据 2014 年修订的国际工作组标准，根据研究者评估结果。

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

c. Kaplan-Meier 估计

2. 全球关键性研究结果: ZUMA-1 临床试验

该试验为一项单臂、开放性、多中心 I/II 期临床试验，在总共 108 例患者中评估单次输注 Axicabtagene Ciloleucel 对复发或难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤成年患者的疗效和安全性。符合条件的患者需对最近的治疗难治或在自体造血干细胞移植 (HSCT) 后 1 年内复发。该研究排除了先前接受过同种异体 HSCT，有中枢神经系统淋巴瘤病史，ECOG 体能状态评分为 2 分或以上，绝对淋巴细胞计数小

于 100/ μ L, 肌酐清除率小于 60mL/min, 肝转氨酶大于 2.5 倍正常上限, 心脏射血分数低于 50%, 或伴活动性严重感染的患者。

疗效评估基于 II 期临床试验的 101 例患者, 其组织病理类型 (根据 2008WHO 分类) 包括: DLBCL (N=77), 原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (N=8), 滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL (N=16)。按照 2016WHO 分类, ZUMA-1 中的 DLBCL 患者包括 DLBCL NOS, 其他 DLBCL 亚型和高级别 B 细胞淋巴瘤 (HGBCL)。47 例 MYC、BCL-2 和 BCL-6 状态可评估的患者中, 30 例为双表达 (同时存在 MYC 和 BCL-2 蛋白的过表达), 5 例为伴 MYC/BCL-2 或 BCL-6 基因重排的 HGBCL (双打击和三打击), 2 例为 HGBCL 非特指型。66 例患者可根据细胞来源进行 DLBCL 分类 (生发中心型 [GCB] 或活化 B 细胞型 [ABC]), 其中 49 例为 GCB 型, 17 例为 ABC 型。

在淋巴细胞清除预处理后, Axicabtagene Ciloleucel 单次静脉输注目标剂量为 2.0×10^6 CAR-T 细胞/kg (最大剂量: 2.0×10^8 细胞)。淋巴细胞清除预处理为 Axicabtagene Ciloleucel 输注前第 5、4 和 3 天静脉输注环磷酰胺 500mg/m² 和氟达拉滨 30mg/m²。在白细胞单采和淋巴细胞清除预处理之间不允许进行桥接化疗。所有患者均需要住院接受 Axicabtagene Ciloleucel 输注并至少住院 7 天。

111 例接受白细胞单采的患者中, 101 例接受了 Axicabtagene Ciloleucel 治疗。1 例因制备失败而未接受该产品治疗, 其他有 9 例患者未接受治疗主要是因为出现疾病进展或白细胞单采后发生严重不良事件。从白细胞单采到产品运输至研究中心的中位时间为 17 天 (范围: 14 至 51 天), 从白细胞单采到输注的中位时间为 24 天 (范围: 16 至 73 天)。中位剂量为 2.0×10^6 CAR-T 细胞/kg。

在接受治疗的患者中, 中位年龄为 58 岁 (范围: 23 至 76 岁), 67% 为男性, 86% 为高加索人种。既往接受过的治疗线数中位值为 3

线（范围：1 至 10 次），76%的患者对二线或更后线治疗难治，21%为自体 HSCT 之后 1 年内复发。

主要疗效终点为基于修正意向治疗分析集 (mITT) 经独立评审委员会评估的客观缓解率 (ORR)。次要终点包括缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。主要分析中（最短随访为 6 个月），接受治疗的患者最佳客观缓解率 ORR 为 72%，完全缓解 CR 为 51%，ORR 显著高于预先指定的 20% ($P < 0.0001$)。获得缓解的中位时间为 0.9 个月（范围：0.8 至 6.2 个月），与最佳疗效为部分缓解 (PR) 的患者相比，获得完全缓解 (CR) 的患者缓解持续时间更长（表 2）。获得 CR 的 52 例患者中，7 例最初疗效评估为疾病稳定，7 例最初评估为 PR，均在中位时间 2.1 个月（范围：1.6 至 5.3 个月）转为 CR。

在 24 个月的随访分析中，ORR 及 CR 率分别为 74% 和 54%。获得缓解的中位时间为 1.0 个月（范围：0.8 至 12.0 个月）。与最佳疗效为 PR 的患者相比，获得 CR 的患者缓解持续时间更长。获得 CR 的 55 例患者中，7 例最初疗效评估为疾病稳定，10 例最初疗效评估为 PR，最迟在 12 个月时转为 CR。

更新的长期随访数据： 截至 2018 年 8 月 11 日，ZUMA-1 的中位随访时间达到 27.1 个月，中位持续缓解时间 (DOR) 未达到 (95% CI: 0.0, 29.5)，中位 OS 尚未达到。随访期间未发生新的治疗相关的严重不良反应和死亡。

表2 ZUMA-1 II期临床试验疗效汇总

最短随访时间	接受Axicabtagene Ciloleucel治疗的患者 (N=101)		
	6个月	12个月	24个月
客观缓解率 (ORR) ^a (%) (95%CI)	72 (62, 81)	72 (62, 81)	74 (65, 82)

完全缓解率 (CR) (%) (95%CI)	51 (41, 62)	51 (41, 62)	54 (44, 64)
部分缓解率 (PR) (%) (95%CI)	21 (13, 30)	21 (13, 30)	20 (13, 29)
缓解持续时间 (DOR) ^{a,b} (月) 中位值 ^c (范围) ^d	9.2 (0.03+, 14.4+)	14.0 (0.0, 17.3+)	NE (0.0, 29.5+)
最佳疗效为CR的DOR (月) 中位值 (范围)	NE (0.4, 14.4+)	NE (0.4, 17.3+)	NE (0.4, 29.5+)
最佳疗效为PR的DOR (月) 中位值 (范围)	2.1 (0.03+, 8.4+)	NA NA	NA NA
中位随访时间 (月)	7.9	15.1	27.1
总体生存 (月) 中位值 (95%CI)	NE (10.4, NE)	NE (12.8, NE)	NE (12.8, NE)
6个月的OS (%) (95%CI)		79 (70, 86)	
12个月的OS (%) (95%CI)		60 (50, 69)	
24个月的OS (%) (95%CI)		51 (40, 60)	

CI, 置信区间; NE, 不可评估 (未达到); NA, 无数据

a. 根据 2007 年修订的国际工作组标准, 根据独立评审委员会评估结果。

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

c. Kaplan-Meier 估计

d. “+” 符号代表删失值

3. 临床与统计评价

ZUMA-1 是 FDA 批准 YESCARTA 上市的关键临床研究, 分为 I 期和 II 期。I 期研究主要目的是评估 KTE-C19 治疗安全性; II 期的主要目的是评估 KTE-C19 的有效性。入组受试者为复发/难治 NHL, 预处理方案为环磷酰胺 (500mg/m²) 和氟达拉滨 (30 mg/m²) 连续给药 3 天, KTE-C19 输入剂量为 2.0×10⁶ 个 CAR-T 细胞 / kg 病人体重 (体重大于 100kg 的患者均给予 2.0×10⁸ 个 CAR-T 细胞)。I 期入组 8 例, 7 例接受细胞治疗; II 期入组 111 例, 101 例接受细胞治疗。

在中位随访时间 15.1 个月时，mITT 分析集中 101 例受试者经独立评审委员会评估，最佳客观缓解率 (ORR) 为 72% (95% CI: 62, 81)，完全缓解率为 51% (95% CI: 41, 62)，部分缓解率 (PR) 为 21% (95% CI: 13, 30)。细胞输注至缓解的中位时间为 0.9 个月 (范围: 0.8 至 6.2 个月)。DOR, PFS 和 OS 关键次要终点结果均支持主要终点结果。最佳疗效为 CR 患者的 DOR、PFS 和 OS 均未达到。

截至 2018 年 8 月 11 日，ZUMA-1 的中位随访时间 27.1 个月时，中位持续缓解时间 (DOR) 未达到 (95% CI: 0.0, 29.5)，中位 OS 尚未达到。随访期间未发生新的治疗相关的严重不良反应和死亡。2 年的随访数据显示，Yescarta 在复发/难治性侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者中可以诱导持久的缓解和显著的 OS 获益。

FKC876-2018-001 桥接试验是补充 Yescarta 用于中国患者的疗效、安全性、药代动力学及药效学数据。FKC876-2018-001 试验的入排标准、预处理方案及 CAR-T 细胞输注剂量均与 ZUMA-1 相同。与 ZUMA-1 试验相比，bORR 结果基本一致 (19/24, 79.2% vs 73/101, 72%)，桥接试验中 CR 率 (41.7%) 略低于 ZUMA-1 研究 (51%)。桥接试验中 19 例获得缓解受试者的中位 DOR (5.2 个月, 95% CI: 2.04, 8.05) 短于 ZUMA-1 研究 (9.2 个月, 95% CI: 5.4, NE); 完全缓解后的中位 DOR (8.0 个月, 95% CI: 5.16, NE) 暂时短于 ZUMA-1 研究 (NE, 95% CI: 8.1, NE)。

两个临床试验结果均提示获得 CR 的受试者相较获得 PR 的受试者，能得到更长期的临床获益。

(五) 安全性评价

1. 安全性数据

安全性特征总结

安全数据反映了在境外进行的多中心临床研究（ZUMA-1）中暴露于 Axicabtagene Ciloleucel 后的安全性，以及阿基仑赛注射液在中国进行的临床试验中的安全性。

ZUMA-1 临床研究

108 例复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者接受了根据体重计算的推荐剂量的 CAR-T 细胞治疗，中位随访时间为 27.4 个月。

最常见的不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）包括 CRS、发热、低血压、脑病、心动过速、疲乏、头痛、食欲下降、寒战、腹泻、发热性中性粒细胞减少、感染-非特指病原体、恶心、缺氧、震颤、咳嗽、呕吐、眩晕、便秘和心律失常。52%的患者发生严重不良反应。最常见的严重不良反应（ $>2\%$ ）包括脑病、发热、肺部感染、发热性中性粒细胞减少、心律失常、心力衰竭、尿路感染、肾功能不全、失语、心脏骤停、难辨梭菌感染、谵妄、低血压和缺氧。

最常见的（ $\geq 10\%$ ）3 级或以上的不良反应包括发热性中性粒细胞减少、发热、CRS、脑病、感染-未明确病原体、低血压、缺氧和肺部感染。在 ZUMA-1 研究中，45%（49/108）患者在输注 Axicabtagene Ciloleucel 后接受托珠单抗治疗。

中国临床研究 FKC876-2018-001

阿基仑赛注射液在中国入组了 24 例大 B 细胞淋巴瘤患者进行桥接临床研究。其中，96%受试者发生与淋巴细胞清除预处理相关的不良反应，主要表现为血液系统异常。100%患者发生与本品相关不良反

应。最常见的不良反应(发生率 $\geq 20\%$)包括:发热、白细胞计数降低、血清铁蛋白升高、中性粒细胞计数降低、C反应蛋白升高、贫血、肝功能异常、细胞因子异常、血纤维蛋白原降低、免疫球蛋白减少、低钾血症、低血压、心率升高、血小板计数降低、腹泻、心力衰竭、震颤、乏力、低钙血症、肌痛、头痛、血乳酸脱氢酶升高、体重降低。17%的患者发生严重不良反应,至少出现1例次的严重不良反应包括:发热、脑病、中性粒细胞减少症、低血压、记忆受损、胃肠出血、腹水、细胞因子释放综合征、心率升高、脓毒症和血小板减少症。

最常见的($\geq 10\%$)的3级或以上不良反应包括:中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、发热、血小板计数降低、贫血、低磷酸血症、低钾血症、及肝功能异常。在中国临床研究中,共有79%(19/24)受试者使用过皮质类固醇激素或托珠单抗。

表3总结了接受本品治疗患者发生的不良反应

表3 ZUMA-1研究或中国临床试验中 $\geq 10\%$ 患者观察到的不良反应

系统器官分类 首选术语	中国临床研究 (N=24)		ZUMA-1 (N=108)	
	合计	≥ 3 级	合计	≥ 3 级
	(%)	(%)	(%)	(%)
全身性疾病及给药部位各种反应				
发热	100	46	86	16
疲劳 ^a	-	-	46	3
寒战	-	-	40	0
水肿 ^b	-	-	19	1
乏力	25	0	9	2
各类检查				
白细胞计数降低	71	63	49	45
血清铁蛋白升高	71	8	-	-
中性粒细胞计数降低	67	67	86	80
C-反应蛋白升高	63	0	-	-
细胞因子异常	54	8	-	-
血纤维蛋白原降低	50	8	-	-
免疫球蛋白减少	46	0	-	-

系统器官分类 首选术语	中国临床研究 (N=24)		ZUMA-1 (N=108)	
	合计 (%)	≥3 级 (%)	合计 (%)	≥3 级 (%)
血小板计数降低	42	25	62	40
心率升高	42	0	-	-
血乳酸脱氢酶升高	29	4	-	-
体重降低	21	0	16	0
食欲减退	-	-	44	2
血胆红素升高	17	8	-	8
尿酸升高	-	-	-	15
丙氨酸氨基转移酶升高	8	4	-	12
天冬氨酸转氨酶升高	8	4	-	10
血液及淋巴系统疾病				
发热性中性粒细胞减少症	-	-	34	31
贫血	54	21	68	45
胃肠系统疾病				
腹泻	38	4	38	4
呕吐	17	0	26	1
恶心	17	0	34	0
便秘	-	-	23	0
腹痛	-	-	14	1
口干	-	-	11	0
免疫系统疾病				
细胞因子释放综合征	100	4	94	13
低丙种球蛋白血症 ^c	-	-	15	0
代谢及营养类疾病				
低钾血症	42	13	33	3
低钙血症	25	0	40	7
低蛋白血症	17	0	40	1
低磷酸血症	17	17	29	19
摄食量减少	13	0	-	-
低钠血症	-	-	35	11
脱水	-	-	11	3
肝胆系统疾病				
肝功能异常	50	13	-	-
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
肌痛	25	0	14	1
运动功能障碍 ^d	-	-	19	1
肢体疼痛 ^e	8	0	17	2
背痛	-	-	15	1
关节痛	-	-	10	0
各类神经系统疾病				
震颤	29	0	31	2

系统器官分类 首选术语	中国临床研究 (N=24)		ZUMA-1 (N=108)	
	合计 (%)	≥3 级 (%)	合计 (%)	≥3 级 (%)
脑病 ^f	8	4	57	29
头痛 ^g	21	0	45	1
眩晕 ^h	-	-	21	1
失语	-	-	18	6
血管与淋巴管类疾病			-	-
低血压 ⁱ	46	4	57	15
高血压	-	-	15	6
血栓 ^j			10	1
呼吸系统、胸及纵膈疾病				
缺氧 ^k	-	-	32	11
咳嗽 ^l	8	0	30	0
呼吸困难 ^m	-	-	19	3
胸腔积液	-	-	13	2
心脏器官疾病				
心力衰竭	33	4	10	6
心动过速 ⁿ	8	0	57	2
心律失常 ^o	-	-	23	7
感染及侵袭类疾病				
细菌感染 ^p	13	4	13	9
病毒感染	-	-	16	4
未明确病原体感染	-	-	26	16
精神病类				
谵妄	-	-	17	6
焦虑	8	4	11	1
肾脏及泌尿系统疾病				
肾功能不全 ^q	8	4	12	5

注：

数据来源：中国临床研究，截止日期为 2020 年 4 月 14 日；ZUMA-1 研究 24 个月分析，截止日期为 2018 年 8 月 11 日。表格中“-”为数据未报告。

不良反应按照 NCI CTCAE (4.03 版) 分级。

以下事件也计入 CRS 发生率：心动过速、心律失常、发热、寒战、缺氧、肾功能不全和低血压。

以下术语代表描述某种疾病的一组相关事件，而不是单一事件：

a 疲劳包括疲乏、不适。

b 水肿包括面部水肿、全身水肿、局部肿胀、水肿、生殖器水肿、外周水肿、眶周水肿、外周肿胀、阴囊水肿、肿胀。

c 低丙种球蛋白血症包括低丙种球蛋白血症、血免疫球蛋白 G 降低。

d 运动功能障碍包括肌肉痉挛、肌肉无力。

e 肢体疼痛包括疼痛、肢体疼痛。

f脑病包括认知障碍、意识模糊、意识水平下降、注意力障碍、脑病、睡眠过多、白质脑病、记忆受损、精神状态改变、偏执、嗜睡、昏迷、中毒性脑病、CAR-T细胞相关脑病综合征。

g头痛包括头痛、头部不适、鼻窦性头痛。

h眩晕包括焦虑、眩晕、妄想、定向力障碍、幻觉、应激、精神错乱、躁动。

i低血压包括低血压、直立性低血压、舒张期低血压。

j血栓包括中心静脉血栓、深静脉血栓、栓塞、静脉栓塞、肠系膜静脉血栓、肺栓塞、脾梗死、脾静脉血栓、锁骨下静脉血栓、装置内血栓。

k缺氧包括缺氧、氧饱和度下降。

l咳嗽包括咳嗽、排痰性咳嗽、上呼吸道咳嗽综合征。

m呼吸困难包括急性呼吸衰竭、呼吸困难、端坐呼吸、呼吸窘迫。

n心动过速包括心动过速、窦性心动过速。

o心律失常包括心律失常、心房纤颤、心房扑动、房室传导阻滞、右束支传导阻滞、心电图QT间期延长、期前收缩、心率不齐、室上性期前收缩、室上性心动过速、室性心律失常、室性心动过速。

p细菌感染包括细菌感染性疾病、衣原体感染性疾病。

q肾功能不全包括急性肾损伤、血肌酐升高、肾损害。

特殊关注的不良反应

细胞因子释放综合征(CRS): ZUMA-1 研究中,接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的患者中 94% (101/108) 发生 CRS, 13% (14/108) 发生 ≥ 3 级 CRS (Lee 分级系统), 有 4 例患者在死亡时 CRS 仍未恢复。CRS 发生的中位时间为 2 天 (范围: 1 至 12 天), CRS 持续的中位时间为 7 天 (范围: 2 至 58 天)。CRS 的主要表现 (>10%) 包括: 发热 (78%)、低血压 (41%)、心动过速 (28%)、缺氧 (22%) 和寒战 (20%)。可能与 CRS 相关的严重不良反应包括心律失常 (包括心房纤颤和室性心动过速)、心脏骤停、心力衰竭、肾功能不全、毛细血管渗漏综合征、低血压、缺氧和噬血性淋巴组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征 (HLH/MAS)。

中国临床研究中,接受本品治疗后,100%患者发生 CRS,除 1 例

患者（4%）发生 3 级 CRS 外，其余 CRS 均为 1 或 2 级（Lee 2014 分级系统），有 1 例患者在死亡时 CRS 仍未恢复。CRS 发生的中位时间为 1.5 天（范围：1 至 7 天），CRS 持续的中位时间为 11.5 天（范围：6 至 58 天）。CRS 的主要表现（>10%）包括：发热（100%）、低血压（42%）、心率升高（33%）、乏力（25%）、肌痛（25%）、腹泻（21%）、头痛（17%）、心力衰竭（17%）和肝功能异常（13%）。

神经系统毒性：ZUMA-1 研究中，87%（94/108）的患者发生神经系统毒性，31%（34/108）的患者发生 3 级或以上（严重或危及生命）不良反应。93% 的神经系统毒性发生在输注 Axicabtagene Ciloleucel 后的 7 天内，发生的中位时间为 5 天（范围：1 至 17 天）。神经系统毒性持续的中位时间为 17 天（范围：1 至 191 天）。除 4 例患者死亡时仍存在神经系统不良反应外，大多数患者的神经系统不良反应已痊愈。最常见的神经系统毒性（≥10%）包括：脑病（57%）、头痛（44%）、震颤（31%）、晕眩（21%）、失语（18%）和谵妄（17%）。此外，也曾发生过白质脑病、癫痫、严重脑水肿和致死的严重事件。

中国临床研究中，接受本品治疗后，42%（10/24）患者发生神经系统毒性，8%（2/24）患者发生 3 级或以上神经系统毒性，有 1 例患者在死亡时神经毒性仍未恢复。神经系统毒性发生的中位时间为 7 天（范围：6 至 15 天），神经系统毒性持续的中位时间 11.5 天（范围：2 至 24 天）。最常见的神经系统毒性（>10%）为震颤。

严重感染：ZUMA-1 研究中，38%（41/108）的患者发生感染（含有所有级别），23%（25/108）的患者发生 3 级或以上感染，包括未明

确病原体感染（16%）、细菌感染（9%）和病毒感染（4%）。中国临床研究中，21%（5/24）的患者发生感染，包括1例4级脓毒症。

延迟的血细胞减少症：ZUMA-1 研究中，28%（30/108）的患者在 Axicabtagene Ciloleuce1 输注后 30 天时仍存在未缓解的 3 级或以上的血细胞减少，包括：血小板减少（18%）、中性粒细胞减少（15%）和贫血（3%）。中国临床研究中，33%（8/24）的患者在本品输注后 28 天时仍存在未缓解的 3 级或以上的血细胞减少，包括血小板减少症（21%）、中性粒细胞减少症（13%）和贫血（17%）。

低丙种球蛋白血症：ZUMA-1 研究中，15%的患者发生低丙种球蛋白血症，在 24 个月的分析中，108 例患者中有 33 例（31%）接受了静脉内免疫球蛋白治疗。中国临床研究中有 13 例患者（54%）曾输注过丙种球蛋白。

免疫原性：ZUMA-1 研究中，3%的患者在基线和治疗后体内存在抗 FMC63 抗体，但抗 FMC63 抗体水平没有升高。这些抗体对体内的 Axicabtagene Ciloleuce1 起始扩增和持续性、安全性和有效性的影响尚不清楚。大多数患者显示存在抗牛血清白蛋白抗体，但未发现有严重的临床超敏反应发生。无患者在治疗后产生抗产品抗体。在中国临床研究中有 21%的患者（5/24）在研究过程中检测到血清中存在抗 FMC63 抗体，均未发生 FKC876 输注相关反应或过敏反应，也未发生自身免疫性疾病。

2.临床与统计评价

ZUMA-1 临床研究中，所有接受细胞治疗的 108 例受试者（100%）均至少发生一次 AEs，其中 102 例受试者（94%）发生 3 级或以上 AEs，56 例受试者（52%）发生 SAEs，其中 44%发生 3 级或以上 SAEs。

3 级及以上特殊关注不良事件的发生率为: CRS 13%, 神经毒性 31%, 延长的血细胞减少 28%, 感染 40%。此外 6 例受试者 (15%) 发生了继发于 B 细胞再生障碍的低丙种球蛋白血症。截止 24 个月随访, ZUMA-1 试验 108 例接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的受试者中, 54 例 (50%) 已死亡, 其中 50 例因疾病进展死亡, 4 例受试者出现导致死亡的不良事件。

FKC876-2018-001 桥接试验中, 所有纳入安全性评估数据集的 24 例受试者 (100%) 均至少发生一次 3 级或以上 TEAE。6 例 (25.0%) 受试者报告至少 1 次治疗期间 SAE, 均为 3 级以上严重不良事件。3 级及以上特殊关注不良事件的发生率为: CRS 4%, 神经毒性 8.3%, 延长的血细胞减少 33%, 感染 21%。截止 6 个月随访, FKC876-2018-001 试验 24 例接受 KFC876 治疗的受试者中, 7 例 (29.1%) 已死亡, 其中 6 例因疾病进展死亡, 1 例受试者出现导致死亡的不良事件。

FKC876-2018-001 与 ZUMA-1 试验相比较, 所有不良事件及 ≥ 3 级不良事件的发生率, 以及治疗期间不良事件的表现和累及的器官系统总体比较一致。特别关注的 CRS、神经毒性和血细胞减少等不良事件中, FKC876-2018-001 试验出现 CRS 的受试者比例和临床表现与 ZUMA-1 总体比较接近。FKC876-2018-001 试验中 ≥ 3 级神经毒性的受试者比例 (2/24, 8.3%) 显著低于 ZUMA-1 试验 (34/108, 31%)。FKC876-2018-001 试验中发生 ≥ 3 级血细胞减少的受试者比例 (24/24, 100.0%) 略高于 ZUMA-1 试验 (93/108, 86%)。

两个临床试验均未报告自身免疫性疾病病例, 未发生具有临床显著意义的免疫原性 AE, 未发生 Axicabtagene Ciloleucel 输注相关的肿瘤溶解综合征, 未发现具有可复制性逆转录病毒 (RCR) 检测呈阳性的受试者, 没有报告新的与 Axicabtagene Ciloleucel 相关的继发恶性

肿瘤病例。总体上，FKC876-2018-001 试验中出现的不良事件所提示的安全性风险与 ZUMA-1 试验基本一致。FKC876-2018-001 中部分不良事件的发生频率和表现与 ZUMA-1 有一定差异，可能与两项临床试验的受试者人数、年龄结构、疾病进展程度、不良事件统计方式等因素有关。审评建议将 Axicabtagene Ciloleucel 说明书中的安全性警示信息、及 FKC876-2018-001 试验中预处理化疗相关的 TEAE 和 FKC876 治疗相关 TEAE 作为重要安全性风险，在 FKC876 说明书【不良反应】项中予以提示。

（六）风险分析与控制

申办方依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。阿基仑赛注射液已识别的重要已知风险包括细胞因子释放综合征、神经系统毒性、严重感染延迟的血细胞减少症、低丙种球蛋白血症、免疫原性、肿瘤溶解综合征及继发性恶性肿瘤等，将在临床试验和上市后持续监测。所有接受阿基仑赛注射液治疗的受试者将接受 15 年的长期随访。

申办方提出的风险管理计划中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，申办方将在本品获批上市后继续观察阿基仑赛注射液在真实世界中使用的安全性，包括所有不良反应的发生率、已知 ADR 的发生率、新的 ADR 发生情况、严重 ADR 发生率、严重程度和风险因素等。

（七）获益与风险评估

非霍奇金淋巴瘤（NHL）为一组来源于淋巴细胞的异质性肿瘤，

最常见起源于 B 淋巴细胞，少部分起源于 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）和转化的滤泡淋巴瘤（TFL）是 B 细胞 NHL 中最常见的侵袭性亚型，进展快、预后差。

侵袭性 B 细胞 NHL 的标准一线治疗是蒽环类药物联合利妥昔单抗的 R-CHOP 方案，但仅有不到 40% 的受试者可以获得长期缓解。复发/难治性侵袭性 B 细胞 NHL 的患者通常采用利妥昔单抗联合铂类为基础的化疗进行治疗，然后对适合移植的患者进行自体造血干细胞移植（ASCT）。对二线治疗有缓解的患者中只有一半适合进行 ASCT，大约 10% 的复发/难治性淋巴瘤患者可以在 ASCT 后长期存活。因此，只有少部分复发/难治性淋巴瘤患者获益于 ASCT。那些对一线治疗无反应（原发难治）、二线或更后线治疗无缓解、复发后不适合进行移植以及移植后早期复发的患者生存率都很低，并且没有其他治愈选择。基于一项回顾性 meta 分析（SCHOLAR-1 研究），复发/难治性 B 细胞 NHL 经过挽救治疗的 ORR 为 20-30%，完全缓解率（CRR）<15%，中位 OS 为 6 个月。

阿基仑赛注射液利用抗 CD19-CAR 工程改造而成，含有来源于鼠 FMC63 单克隆抗体的抗人 CD19 单链可变区片段（scFV），人 CD28 的部分细胞外结构域以及完整的跨膜和细胞内信号转导结构域以及 CD3 ζ ，采用 γ 逆转录病毒载体系统进行 T 细胞转染。抗 CD19 CAR-T 细胞以非主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）形式与肿瘤抗原 CD19 结合，启动特异性杀伤肿瘤

效应。

阿基仑赛注射液为复星凯特生物技术公司通过完全技术转移美国 Kite 公司的 Axicabtagene Ciloleucel 引入中国生产而成，Axicabtagene Ciloleucel 已经在美国、欧洲和加拿大获批上市。考虑到 Axicabtagene Ciloleucel 在关键临床研究 ZUMA-1 中显著的疗效和可控的安全性，阿基仑赛注射液于 2018 年 9 月获批在中国进行桥接临床试验：“一项评估 FKC876 在难治性侵袭性 NHL 的受试者中安全性和有效性的单臂开放性研究（FKC876-2018-001）”，以补充 Axicabtagene Ciloleucel 用于中国患者的疗效、安全性、药代动力学及药效学数据。FKC876-2018-001 试验的入排标准、预处理方案及 CAR-T 细胞输注剂量均与 ZUMA-1 相同。

疗效方面，阿基仑赛注射液治疗复发/难治性 B 细胞 NHL 的疗效结果与 ZUMA-1 研究基本一致。最佳总体缓解率 bORR 和完全缓解率 CRR，桥接试验（79.2%和 41.7%），ZUMA-1 研究（72%和 51%）；获得缓解受试者的中位 DOR，桥接试验（5.2 个月，95% CI: 2.04, 8.05），ZUMA-1 研究（9.2 个月，95% CI: 5.4, NE）；完全缓解后的中位 DOR，桥接试验（8.0 个月，95% CI: 5.16, NE），ZUMA-1 研究（NE, 95% CI: 8.1, NE）。ZUMA-1 的长期随访数据，以及上市后真实世界数据均支持 Yescarta 在复发难治性侵袭性 NHL 患者中可以产生稳定的长期疗效。

安全性方面，与阿基仑赛注射液治疗相关的不良反应主要包括 CRS、神经毒性、血细胞减少、感染和低丙种球蛋白血症等，这些安全性风险在 ZUMA-1 和 FKC876-2018-001 试验中已充分暴露，能够

通过选择合适的治疗中心、培训医护人员以及制订完善的风险控制措施进行管理。此外，15 年的长期随访计划将继续监测潜在的安全性风险，包括继发肿瘤和可复制性逆转录病毒等。

审评要求申请人在本品上市前提交 CAR-T 标准操作手册（包括 CoC/CoI 等）、治疗中心单采血和回输操作规范、风险管理计划（RMP）和风险评估和缓解策略（REMS）等文件；同时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。

综合评估认为批准本品上市的临床获益应大于其风险，建议批准本品生产。申请人应按照相关法规和指南要求开展上市后监测并提交定期安全性报告。

（八）说明书审核

基于上述临床研究中的安全有效性数据撰写了本品的说明书。

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上市用于“既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）非特指型（NOS），原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL。”。

（二）上市后要求

审评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。

1、真实世界非干预性研究方案（方案编号：FKC876-2020-001），该研究的主要目的是观察本品治疗后的总生存期，次要目的包括评价

阿基仑赛注射液治疗 r/r NHL 的其他临床疗效指标以及安全性指标。

2、上市后重点监测方案（方案编号：FKC876-2020-002），主要目的是观察阿基仑赛注射液上市后在真实世界中使用的安全性，包括所有不良反应的发生率、已知 ADR 的发生率、新的 ADR 发生情况、严重 ADR 发生率、严重程度和风险因素等。

（三）上市后风险控制

上市后治疗中心管理计划及风险控制措施等。