

# 2022年国家医保药品目录调整 申报材料（公示版）



## 中国医疗保障

CHINA HEALTHCARE SECURITY

药品名称： 瑞基奥仑赛注射液

企业名称： 上海药明巨诺生物科技有  
限公司

## 申报信息

申报时间	2022-07-14 10:45:34	药品目录	药品目录外
------	---------------------	------	-------

### 一、基本信息

药品申报条件:

- 1.2017年1月1日至2022年6月30日(含,下同)期间,经国家药监部门批准上市的新通用名药品。
- 2.2017年1月1日至2022年6月30日期间,经国家药监部门批准,适应症或功能主治发生重大变化的药品。
- 3.纳入《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)》的药品。
- 4.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。
- 5.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市,纳入卫生健康委等部门《首批鼓励研发申报儿童药品清单》《第二批鼓励研发申报儿童药品清单》《第三批鼓励研发申报儿童药品清单》以及《第一批鼓励仿制药品目录》《第二批鼓励仿制药品目录》的药品。
- 6.2022年6月30日前经国家药监部门批准上市,说明书适应症中包含有卫生健康委《第一批罕见病目录》所收录罕见病的药品。

药品通用名称(中文、含剂型)	瑞基奥仑赛注射液	医保药品分类与代码	XL01XXR117B002010182966
药品类别	西药	是否为独家	是
说明书全部注册规格	每支体积约为5mL,含不低于 $25 \times 10^6$ CAR-T细胞;包装规格1支/盒,2支/盒,3支/盒或4支/盒	上市许可持有人	上海药明巨诺生物科技有限公司
当前是否存在专利纠纷	否		
说明书全部适应症/功能主治	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)		
说明书用法用量	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 $\leq 12 \text{ mg/m}^2$ /天或等效物[泼尼松 $\leq 3 \text{ mg/m}^2$ /天或地塞米松 $\leq 0.45 \text{ mg/m}^2$ /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 $0.5 \text{ mL/min}$ 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》。

说明书中联合用药规定	无		
中国大陆首次上市时间	2021-09		
全球首个上市国家/地区	中国	全球首次上市时间	2021-09
注册证号/批准文号	国药准字S20210035	是否为OTC	否

### 参照药品信息

- 说明:
- 参照药品原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品,最终参照药品认定以专家评审意见为准。
  - 中成药:一律填写日均费用。
  - 西药:(1)慢性病用药,若说明书中有治疗周期,请按说明书计算疗程费用;若无治疗周期,请按365天计算年费用。(2)急救、麻醉、检验等用药,请按一个治疗周期计算疗程费用。(3)肿瘤、罕见病用药统一按365天用药计算年费用。(4)其它情况请按说明书用法用量计算费用,并详细说明。(5)计算过程中如涉及以下指标,请统一按以下标准计算上述费用,如未按以下标准,请说明。
    - 儿童:18周岁以下,体重20公斤,体表面积0.8m<sup>2</sup>。
    - 成人:18周岁以上,体重60公斤,体表面积1.6m<sup>2</sup>。

参照药品名称	是否医保目录内
伊布替尼胶囊	是

参照药品选择理由:目前除CAR-T外无LBCL三线及以上治疗药物上市,临床上无合适的参照药。根据临床实践及序贯前移原则推荐2种方案:1.化疗+伊布替尼:年费用约25万;2.干细胞移植:自体20-30万,异体40-50万

### 三、有效性信息

试验类型1	单臂临床实验
试验对照药品	无
试验阶段	上市前
对主要临床结局指标或替代性指标改善情况	本品在LBCL三线及以上治疗中最佳缓解率77.6%,最佳完全缓解率55.3%,2年PFS率38.8%,2年OS率69.3%。随访24个月,中位OS尚未达到,中位DOR20.3个月。既往研究显示,挽救性化疗缓解率26%,CR率7%,2年OS率20%,中位生存6.3个月。本品较既往真实世界中挽救化疗显著提高复发难治DLBCL患者疗效,缓解率提高超过50%,CR率提高超过45%,2年OS率提高接50%

临床指南/诊疗规范推荐情况1	《CSCO2022淋巴瘤诊疗指南》中对于初次及≥2次复发/进展的DLBCL患者的II级均推荐CAR-T治疗,以及对于≥2次复发/进展原发纵隔大B细胞淋巴瘤患者的III级推荐CAR-T治疗,同时指出CAR-T细胞疗法可用于二线治疗后复发或难治性高级别B细胞淋巴瘤
临床指南/诊疗规范推荐情况2	美国国立综合癌症网络-National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022年发布 B细胞淋巴瘤临床实践指南 (V4),在DLBCL二线及三线治疗中也推荐CAR-T治疗
临床指南/诊疗规范推荐情况3	2022版欧洲血液移植(包含细胞治疗)适应症推荐中,CAR-T在未知化疗敏感性的复发LBCL患者及难治性患者为标准治疗(I级推荐);化疗敏感性二次缓解后早期复发的LBCL也为标准治疗,晚期复发者CAR-T可为其临床选择(II级推荐);化疗敏感性患者自体移植后复发,CAR-T为标准治疗(II级推荐)
临床指南/诊疗规范推荐情况4	美国血液移植和细胞治疗协会ASTCT2020版指南推荐CAR-T治疗作为标准治疗用于2线治疗后原发难治,首次复发后耐药及二次以上复发,以及自体移植后复发的LBCL患者,包括(DLBCL、高级别B细胞淋巴瘤和原发纵隔大B细胞淋巴瘤),滤泡淋巴瘤转化的LBCL的二次复发后治疗

国家药监局药品审评中心《技术审评报告》中关于本药品有效性的描述

本品基于在中国进行的一项开放性 I/II 期临床研究 (JWCAR029-002) 获批上市。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, 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。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%, 其中完全缓解 (CR) 率为 44.8%, 部分缓解 (PR) 率为 15.5%。第 6 个月末的 ORR 为 43.1%, 其中 CR 率为 37.9%, PR 率为 5.2%。最佳客观缓解率 (bORR) 为 75.9%, 最佳 CR 率为 51.7%。中位 DOR 为 8 个月, 中位 PFS 为 7 个月。临床与统计学评价有效性方面, 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。

#### 四、安全性信息

药品说明书记载的安全性信息	本品安全性总结基于 I/II 期 59 例复发/难治 (r/r) 大 B 细胞淋巴瘤受试者接受研究药物的注册研究 (JWCAR029-002)。研究中显示, 治疗后 6 个月内所有级别的药物不良反应的发生率为 93.2%, 3 级或以上的药物不良反应发生率为 54.2%。常见的药物不良反应 (发生率 ≥ 20%) 主要包括中性粒细胞减少症、发热、白细胞减少症、细胞因子释放综合征 (CRS)、免疫球蛋白降低、血小板减少症和神经毒性 (NT)。发生率 ≥ 5% 的 3 级及以上药物不良反应主要包括白细胞减少、血小板减少和 CRS。用药禁忌: 对活性成份或任何辅料有超敏者禁用。警告: 不要将本品应用于有活动性感染或炎症疾病的患者。药物相互作用: 暂无药物相互作用的数据
药品不良反应监测情况和药品安全性研究结果	本品在上市申请时, 在说明书中提出关于细胞因子释放综合征和神经毒性风险提示的黑框警告。由于本产品于 2021 年 9 月在我国刚获批上市, 安全性监测的临床研究正在按计划开展中, 暂无记录。截止目前, 从已收集的上市后自发性安全报告来看, 不良反应主要集中于细胞因子释放综合征、神经毒性、血细胞减少和重度感染等事件, 与临床试验阶段的安全性发现基本一致, 未发现新的安全风险或已知风险的发生率/严重程度发生重大变化的情况。II 期临床研究结果显示, 本品 3 级及以上细胞因子释放综合征的发生率为 5.1%, 3 级及以上神经毒性的发生率为 3.4%。

#### 五、创新性信息

创新程度	本品嵌合抗原受体 (CAR) 结构中均包含 4-1BB 共刺激域和含 CD28 的铰链/跨膜区, 铰链区长度是适宜增加 CD19 靶抗原敏感度同时增加稳定性, 捕获肿瘤抗原, 增强杀伤力; 4-1BB 使 CAR-T 细胞体内存活时间更长, 可持续发挥免疫监视作用; 在工艺上增加了 T 细胞分选的过程, 保证 CAR 只表达在 T 细胞上, 避免了 CAR 转染到肿瘤性 B 细胞上而导致的其在体内扩增的风险
应用创新	填补复发难治 LBCL 三线及以上治疗空白, 单次输注, 为患者带来治愈希望, 使其有机会重新回归社会生活和工作; 自主开发 CD4+T 细胞和 CD8+T 细胞混合培养工艺, 缩短产品周期, 降低成本; 结合 CAR-T 特点创新应用同一性管理和生产执行系统提高生产质量可靠度, 生产可交付率 100%; 中国唯一一款同时获国家重大新药创制重大专项、新药上市申请优先审评资格、突破性治疗药物认定的 1 类新药 CAR-T 产品
传承性 (仅中成药填写)	-

#### 六、公平性信息

所治疗疾病对公共健康的影响描述	约 1/3 DLBCL 患者经一、二线治疗后仍会进展为复发难治患者。这部分患者生存期短 (中位总生存期 6.3 个月, 2 年生存率 20%), 生活质量差, 需持续治疗, 这对患者本人、家庭、社会及公共卫生带来极大挑战。通过本品单次回输治疗后, 能大幅延长患者生存期 (中位 OS 达 27.3 个月, 2 年 OS 率达 69.3%), 显著提升患者生存质量, 部分患者可彻底摆脱疾病, 回归正常生活和工作, 能减轻患者需要持续治疗而引起的疾病负担
符合“保基本”原则描述	本产品为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 细胞淋巴瘤的治疗药物, 使用该产品的患者都是一、二线化疗治疗方案后疗效有限或干细胞移植手术后复发的患者, 几乎没有其他治疗手段来挽救生命, 所以使用该产品来延续患者生命是最基本的用药需求, 为患者带来治愈的希望
弥补目录短板描述	目前目录内缺乏针对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 细胞淋巴瘤的有效治疗药物, 本品弥补了这一治疗空白
临床管理难度描述	本品为一次性输注, 持续获益的产品, 临床滥用风险较低; 本品说明书明确要求“临床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”, 这一严格的监管体系进一步保证了该产品临床使用的科学性和有效性