



瑞基奥仑赛注射液 (倍诺达)

上海药明巨诺生物科技有限公司

目录
CONTENTS



01 药品基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性

药品基本信息 (1/3)

01

通用名	瑞基奥仑赛注射液		
注册规格	每支体积约为5ml，含不低于 25×10^6 CAR-T细胞;包装规格1支/盒，2支/盒，3支/盒或4支/盒		
说明书适应症/功能主治	<ol style="list-style-type: none">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 (r/rLBCL)；用于治疗经过二线或以上系统性治疗的成人难治性或24个月内复发滤泡性淋巴瘤 (r/rFL)。		
用法用量	本品仅供自体 一次性使用 ，仅供静脉输注使用，推荐剂量 100×10^6 CAR-T细胞。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。		
中国大陆首次上市时间	2021年9月1日（获批适应症 r/rLBCL ） 2022年9月30日（获批适应症 r/rFL ）	目前大陆地区同通用名上市情况	无
全球首个上市国家/地区及上市时间	中国/2021年9月1日（获批适应症 r/rLBCL ） 中国/2022年9月30日（获批适应症 r/rFL ）	是否为OTC药品	否

瑞基奥仑赛基本信息 (2/3)

01

参照药品建议

(参照药品的选择如有不妥之处请国家医保局给与建议和推荐)

适应症：复发或难治性大B细胞淋巴瘤 (r/rLBCL)

参照药品建议：**伊布替尼+来那度胺+利妥昔单抗**

参照药品选择理由：

- ① 都是医保目录内药品
- ② **同治疗线数：**在《CSCO2023淋巴瘤诊疗指南》中，无论复发/难治的线数，不符合移植条件的患者推荐治疗方案均推荐CAR-T产品和伊布替尼联合来那度胺、利妥昔单抗化疗。

适应症：复发/难治性滤泡性淋巴瘤 (r/rFL)

参照药品建议：**无合适参照药品**

理由：

- ① 因为在《CSCO2023淋巴瘤诊疗指南》中，r/rFL的三线或后续用药II级推荐治疗药品均为目录外药品。

与参照药品相比的优势

① 疗效更优：

- 根据瑞基奥仑赛临床研究结果显示，接受治疗的r/rLBCL患者ORR为77.6%，CR为53.5%，中位PFS为7.0个月。中位随访24个月，2年OS率69.3%，中位OS未达到；2年DOR率40.3%，中位DOR 20.3个月。
- 根据瑞基奥仑赛临床研究结果显示，接受治疗的r/rFL患者ORR 100%，CR为92.9%，中位至缓解时间为0.89个月。中位随访11.7个月，6个月DOR率达95.7%，6个月PFS率达95.7%，中位OS/PFS和中位DOR均尚未达到。

② 安全性更高：接受瑞基奥仑赛治疗的r/rLBCL患者，≥3级CRS和NT发生率为5.1%和3.4%；接受瑞基奥仑赛治疗的r/rFL患者，≥3级CRS和NT发生率仅为0%和3.6%。

③ 用药依从性好：瑞基奥仑赛为一次性输注的产品，持续获益，患者的用药依从性更好。

所治疗疾病基本情况

- 淋巴瘤是我国常见的恶性肿瘤，每年发病人数约10.15万，发病率为5.56/10万，死亡率为2.47/10万。其中，非霍奇金淋巴瘤（NHL）占淋巴瘤发病率的91.95%，死亡率占44.31%。**弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）**是我国最常见的淋巴瘤，**占NHL的54%**（含非特指性+特殊型），**滤泡性淋巴瘤（FL）占NHL的8%**。
- **DLBCL**是一种侵袭性NHL，仅60%患者能够从一线治疗中长期获益，大约10-15%的患者初始难治，20-25%的患者在初始缓解后2年内复发。对于一线治疗失败的复发/难治患者，预后差，mOS约为6个月。
- **FL**是一种惰性NHL，病程长，但复发频繁、侵袭性逐渐增加，治愈率低。

弥补未满足的治疗需求情况

- **DLBCL**的一线标准治疗虽然可使60%的患者获得治愈，但仍有40%左右的患者进入复发/难治阶段。同时，高级别/高危DLBCL患者，目前仍缺乏标准治疗。对于复发/难治的患者、高危DLBCL患者（如双打击、TP53突变）和对挽救性化疗无应答而没有资格或无法进行移植的患者，可用的挽救治疗选择有限，总体预后不佳。**CAR-T**产品的上市给这些患者带来了治愈的机会。
- **FL**是不可治愈的惰性淋巴瘤，高危患者早期进展风险高，多次复发后生存时间逐渐缩短，疾病发生转化后患者预后更差。**CAR-T**治疗相较于传统的化疗可以给患者带来更优的疗效和预后，为患者远期生存提供了保障。

说明书收载的安全性信息

本品的安全性总结基于I/II期的临床研究JWCAR029-002，共A、B两个队列。其中**A队列**共59例，目的为评估瑞基奥仑赛在**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。研究显示，**A队列**在治疗后**24个月**所有级别的药物不良反应发生率为**91.5%**，**3级或以上**的不良反应发生率为**55.9%**。常见的药物不良反应（发生率 $\geq 20\%$ ）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、淋巴细胞减少症和神经毒性。**发生率 $\geq 5\%$ 的3级或以上不良反应**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。**B队列**在治疗后**6个月**所有级别的药物不良反应发生率为**92.9%**，**3级或以上**的不良反应发生率为**57.1%**。常见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级或以上不良反应**包括中性粒细胞减少症、白细胞减少、淋巴细胞减少症、血小板减少症。

与目录内同治疗领域药品安全性方面的主要优势和不足

由于瑞基奥仑赛采用**4-1BB**的共刺激域结构，延长CAR-T细胞在体内的存续时间，在持久应答的同时，也能**降低副反应的发生**。**RELIANCE研究r/rLBCL队列显示**，细胞因子释放综合征（CRS）发生率为47.5%， **≥ 3 级CRS**发生率为**5.1%**，神经系统毒性（NT）发生率为20.3%， **≥ 3 级NT**发生率为**3.4%**，均**显著低于同类产品任何级别及 ≥ 3 级CRS和NT**的发生率。**RELIANCE研究r/rFL队列显示**， **≥ 3 级CRS和NT**的发生率分别为**0和3.6%**。相较于其他CAR-T疗法，本品安全性更佳。由于瑞基奥仑赛属于细胞免疫疗法，与目录内的其他免疫化疗方案的不良反应谱不同，无法进行直接比较。但从患者长期生存获益角度考虑，瑞基奥仑赛可带来疗效和安全性的整体获益。

国内外不良反应发生情况

ADR (不良反应) 发生情况	JWCAR029-002 (注册临床研究)	JWCAR029-008 (真实世界研究)	自发报告	商业化患者 (真实世界+自发报告)
	N=59, n (%)	N=44, n (%)	发生例次	N=256, n (%)
所有 ADR	54 (91.5%)	41 (93.2%)	27	68 (26.6%)
严重不良反应 (SAR)	10 (16.9%)*	22 (50.0%)	25	47 (18.4%)
CTCAE 3 级及以上 ADR	33 (55.9%)	21 (47.7%)	11	32 (12.5%)
ADR 相关的死亡	0	1 (2.3%)	2	3 (1.1%)
任何 CRS	28 (47.5%)	27 (61.4%)	23	50 (19.5%)
≥3 级 CRS	3 (5.1%)	2 (4.5%)	5	7 (2.7%)
任何 NT	12 (20.3%)	7 (15.9%)	10	17 (6.6%)
≥3 级 NT	2 (3.4%)	3 (6.8%)	3	6 (2.3%)

- 截止2023年6月30日，瑞基奥仑赛上市后真实世界研究入组r/rLBCL患者72例，其中完成安全数据采集的44例。根据数据统计，不良反应主要集中于细胞因子释放综合征（CRS）、骨髓抑制、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、血小板减少症、神经毒性（NT）、电解质失衡、感染、发热等。其中严重不良反应主要有CRS14例 (31.8%)，NT6例 (13.6%)，骨髓抑制5例 (11.4%)，和感染5例 (11.4%)。值得注意的是在商业化使用的患者中发生3级或以上的CRS和NT比例分别仅为2.7%和2.3%，相较于同治疗领域的其他产品，表现出良好的安全特性。
- 瑞基奥仑赛目前暂未开展r/rFL真实世界安全数据研究，暂无记录。

临床试验和真实世界中，
与对照药品疗效相比较该
药品的主要优势和不足

RELIANCE研究是截止目前完成的中国最大规模CAR-T治疗r/r B-NHL患者的注册临床研究，为开放标签、多中心、随机、I/II期临床试验，为单臂临床研究，无对照药品。

- **A队列**旨在研究瑞基奥仑赛用于成人r/r DLBCL患者的有效性和安全性。对于r/r DLBCL，客观缓解率为77.6%，完全缓解率为53.5%，随访至24个月，中位DoR达20.3个月，中位PFS为7.0个月，中位OS尚未达到，2年的中位OS率为69.3%。
- **B队列**是评估瑞基奥仑赛在成人r/r FL患者中的有效性和安全性。对于r/r FL，最佳缓解率达100%，最佳完全缓解率达92.59%，6个月PFS率为95.7%，6个月OS率为100%。随访11.7月时，中位OS /PFS和中位DOR均尚未达到。
- 与此同时，瑞基奥仑赛也正在积极开展真实世界研究，为临床实践提供更多证据。

临床指南/诊疗规范推荐

- 1、**《CSCO2023淋巴瘤诊疗指南》**中对于初次复发/进展、不符合移植条件的DLBCL患者的II级推荐CAR-T治疗；对于≥2次复发/进展的患者I级推荐CAR-T治疗。对于复发/难治FL的治疗I级推荐参照DLBCL的二线治疗方案（2A类）；II级推荐瑞基奥仑赛；同时明确本品适用于经过二线或以上系统性治疗的难治性或24个月内复发的FL。
- 2、**美国国立综合癌症网络-National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** 2022年7月发布的B细胞淋巴瘤临床实践指南（V5），在DLBCL二线及以上治疗中推荐抗CD19 CAR-T细胞治疗；同时，在FL三线及后续治疗中也推荐了抗CD-19 CAR-T细胞治疗。
- 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）。

国家药监局药品审评中心出具的《技术评审报告》中关于本药品有效性的描述

- 1、**r/rLBCL**: 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，共有59例患者接受了本品回输。数据截止2020年06月17日，58例患者中，研究者评估第3个月末的ORR为60.3%，其中CR率为44.8%，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%。本研究主要终点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。
- 2、**r/rFL**: 本品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）获批上市，共有28例患者接受了本品回输，分析集包括SS28例，ITT28例，mITT27例，其中mITT为疗效的主要分析集。数据截止2021年12月17日，mITT中接受本品治疗的患者研究者评估3个月CRR为85.19%，第6个月末的CRR为77.8%；IRC评估3个月CRR为85.19%，第6个月末CRR为81.84%，主要疗效结果达到了预设的研究目标。

有效性 (3/3)

与目录内同治疗领域药品相比，该药品有效性方面的优势和不足

药物	研究	入组患者	ORR	CR
伊布替尼 ¹	Wilson 2015	R/R DLBCL 既往中位3线全身治疗	37% (ABC) 5% (GCB)	16% (ABC) 0% (GCB)
来那度胺 ²	Czuczman 2017	既往≥2线全身治疗的R/R DLBCL	28.6% (非GCB) 26.1% (GCB)	14.3% (非GCB) 4.3% (GCB)
瑞基奥仑赛 ^{3,4}	Reliance 2018	R/R DLBCL 既往中位3线全身治疗	77.6%	53.5%

药物	机制/靶点	适应症	ORR	CR	中位PFS	中位DOR
来那度胺+利妥昔单抗 ⁵	免疫调节剂; I型单克隆抗CD20抗体	成人R/R FL	80%	35%	39.4个月	36.6个月
奥比妥珠单抗 ⁶	II型单克隆抗CD20抗体	初诊患者 FL	88.5%	19.5%	未报导	未报导
奥比妥珠单抗+苯达莫司汀 ⁷	II型单克隆抗CD20抗体; 烷化剂类	对利妥昔单抗难治的FL患者 (中国未获批适应症)	79%	17%	26.8个月	未达到
瑞基奥仑赛 ⁸	抗CD19 CAR-T	成人R/R FL 3L+	100%	92.9%	未达到	未达到

r/rDLBCL和r/rFL患者接受瑞基奥仑赛治疗后，疗效均显著优于目录内同治疗领域的药品

主要创新点

- ① 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**，合适的铰链区长度。
- ② 在生产工艺上增加了**T细胞分选**的过程。
- ③ 自主开发**CD4+T细胞和CD8+T细胞混合培养**工艺。
- ④ 结合CAR-T特点创新应用**同一性管理和生产执行系统**。

创新带来的疗效或安全性方面的优势

- 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**；铰链区的长度是**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**。
- 保证CAR只表达在T细胞上，**避免了CAR传染到肿瘤性B细胞上而导致其在体内扩增的风险**。
- 缩短产品周期，降低成本**。
- 提高生产质量可靠度**，生产可交付率**99%**。

- **是否为国家“重大新药创制”等科技重大专项支持上市药品：是**
- **是否为自主知识产权的创新药：是**
- **药品注册分类：治疗用生物制品**

弥补目录短板

- 本品弥补了治疗**复发或难治性大B细胞淋巴瘤**成人患者的三线或以上治疗药物的目录短板。
- 本品弥补了治疗成人**难治性或24个月内复发滤泡性淋巴瘤**的三线或以上治疗药物的目录短板。

临床管理难度

- 本品为一次性输注，持续获益的产品，临床滥用风险低；
- 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。