



倍诺达[®]

瑞基奥仑赛注射液

**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



01



药品基本信息

Basic Information

包括但不限于: 药品通用名称;注册规格;说明书适应症/功能主治(概述);用法用量;中国大陆首次上市时间;目前大陆地区同通用名药品的上市情况;全球首个上市国家/地区及上市时间;是否为OTC药品;参照药品建议;所治疗疾病基本情况;未满足的治疗需求;大陆地区发病率;年发病患者总数等。

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

中国大陆首次上市时间: 2021年9月1日

目前大陆地区同通用名药品的上市情况: 无

全球首个上市国家/地区及上市时间: 中国/2021年9月1日

是否为OTC药品: 否

参照药品建议: 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

01

药品基本信息

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）。

疾病基本情况

我国复发难治弥漫大B淋巴瘤发病率约为0.57/10万（淋巴瘤发病率为4.75/10万¹，其中弥漫大B淋巴瘤约占35.75%（非特指型+特殊类型）²，经一、二线标准方案治疗后，约1/3DLBCL患者会成为复发难治性患者³）。2022年，R/R DLBCL 发病患者总数（含新发和既往患者人数）预计约为8400人。这些患者如继续使用传统方案治疗，完全缓解率（CRR）只有约7%，中位总生存仅有6.3个月⁴，疗效较差，生存率低，治愈可能性极低，因此亟需更有效的后续治疗方案。

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。

安全性 Security

包括但不限于：
该药品在国内外不良反应发生情况；药品说明书记载的安全性信息；与目录内同类药品安全性方面的主要优势和不足。

不良反应情况：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。由于本药品于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。

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。⁵

安全性方面的主要优势和不足：瑞基奥仑赛较同类其他产品安全性更优，3级及以上CRS发生率为5.1%（同类其他产品为10-30%）；3级及以上NT发生率为3.4%（同类其他产品为12-28%）^{6,7,8}，且研究数据完全来自中国患者人群，更具临床参考价值。本品严重不良反应有明确的治疗方法，相对较安全。但由于本品属于创新细胞基因治疗产品，上市时间比较短，长期安全性资料正在持续积累中，药明巨诺正在积极发起JWCAR029-009的长期随访研究进行收集。

有效性 Validity

包括但不限于:临床试验或(和)真实世界中与对照药品疗效方面的主要优势和不足;临床指南/诊疗规范推荐情况;国家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。

与对照药品疗效方面的主要优势和不足: 本品的临床试验类型为单臂临床试验, 无对照药品。临床试验结果显示本品在LBCL三线及以上治疗中最佳缓解率达77.6%, 最佳完全缓解率达55.3%, 2年PFS率38.8%, 2年DOR率40.3%, 2年OS率69.3%。随访24个月, 中位OS尚未达到, 中位PFS7个月, 中位DOR20.3个月。^{9, 10} 全球最大样本量关于复发难治DLBCL患者挽救化疗有效性和生存分析的回顾性研究 (Scholar-1研究) 中显示, 挽救性化疗缓解率 (ORR) 26%, 完全缓解率 (CR) 7%, 2年总生存率20%, 中位总生存6.3个月。¹¹ 所以, 瑞基奥仑赛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%, 完全缓解率提高超过45%, 2年总生存率提高接近50%, 瑞基奥仑赛治疗DLBCL研究显示中位总生存未达到, 给近一半患者带来治愈的希望。

临床指南/诊疗规范推荐:

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。¹²
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。¹³
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)。¹⁴
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。¹⁵

有效性 Validity

国家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：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。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。

包括但不限于:临床试验或(和)真实世界中与对照药品疗效方面的主要优势和不足;临床指南/诊疗规范推荐情况;国家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。

创新性 Innovation

包括但不限于:主要创新点; 该创新带来的疗效或安全性方面的优势; 是否为国家“重大新药创制”科技重大专项支持上市药品; 是否为自主知识产权的创新药; 传承性(限中成药)情况。

主要创新点及其带来的疗效安全性优势:

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,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;
2. 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; ^{16,17,18}
3. 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细胞上而导致其在体内扩增的风险。

是否为国家“重大新药创制”科技重大专项支持上市药品: 是

应用创新:

1. 填补复发难治LBCL三线及以上治疗空白, 单次输注即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; ¹⁹
2. 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;
3. 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%;
4. 中国唯一一款同时获国家重大新药创制重大专项²⁰、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

公平性 Fairness

年发病患者总数：我国复发难治弥漫大B淋巴瘤发病率约为0.57/10万（淋巴瘤发病率为4.75/10万¹，其中弥漫大B淋巴瘤约占35.75%（非特指型+特殊类型）²，经一、二线标准方案治疗后，约1/3DLBCL患者会成为复发难治性患者³）。2022年，R/R DLBCL 发病患者总数（含新发和既往患者人数）预计约为8400人。

是否能够弥补药品目录短板：目前目录内缺乏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细胞淋巴瘤的药物，本品弥补了这一治疗空白。

临床管理难度：

1. 本品为一次性输注，持续获益的产品，临床滥用风险较低；
2. 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”⁵，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。

包括但不限于:所治疗疾病大陆地区年发病患者总数;是否能够弥补药品目录保障短板;临床管理难度及其他相关情况。

参考文献

1. Liu W, et al. J Hematol Oncol. 2019.12(1):115.
2. 李小秋, 李甘地, 高子芬等. 诊断学理论与实践, 2012, 11(2):111-115
3. Friedberg JW. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:498-505
4. Crump M, et al. Blood. 2017;130(16):1800-1808
5. 瑞基奥仑赛注射液说明书
6. Ying ZT, Song YQ, et al. ASCO 2022 Poster 7529
7. Tania Jain, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019 Dec;25(12):2305-2321
8. Ibrahim Yakoub-Agha, et al. Haematologica 2018, Volume 105(2):297-316
9. Ying ZT, et al. Cancer Med 2021; 10(3):999-1011
10. Ying ZT, Song YQ, et al. ASCO 2022 Poster 7529
11. Crump M, et al. Blood. 2017;130(16):1800-1808
12. CSCO 淋巴瘤诊疗指南 2022
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas Version 4.2022
14. Yakoub-Agha I, et al. Haematologica. 2020;105(2):297-316
15. Jain T, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(12):2305-2321
16. Robbie G. Majzner et al. Cancer Discov. 2020 May;10(5):702-723
17. Nirali N Shah, Terry J Fry, Nat Rev Clin Oncol. 2019 June;16(6) :372-385
18. Kawalekar et al., 2016, Immunity 44, 380-390
19. Donald Patrick, et al. Blood Advance. 2021 Apr 27;5(8):2245-2255
20. 参见2020重大专项立项及结题结题证明.