

中国原创 优效安全

**2024年国家医保药品目录调整
拟谈判新增药品报送材料**

通用名：纳基奥仑赛注射液

商品名：源瑞达®

合源生物科技（天津）有限公司

全球首个且唯一拥有HI19a scFv的国产原研CD19 CAR-T产品，也是国内唯一获批治疗复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病适应症的CAR-T产品



药品名称	药品通用名称：纳基奥仑赛注射液 英文名/拉丁名：Inaticabtagene Autoleucel Injection	药品批准文号	国药准字S20230065
商品名称	源瑞达®	首次上市时间	2023.11.07
注册分类	治疗用生物制品1类	处方药/非处方药	处方药
发病率	大约2000人/年	目前大陆地区同通用名药品的情况	无其他同通用名药品
成份	本品活性成份为表达CD19特异性嵌合抗原受体（CAR）的自体T细胞混悬液。辅料包括：细胞保存液。		
创新药加快上市注册程序	2020年12月18日由CDE纳入“突破性治疗药物”程序，2022年12月14日纳入优先审评品种，2023年11月07日按附条件批准程序获得上市许可。		
规格	本品体积约为20mL/袋，含不低于 0.25×10^8 个CAR-T活细胞。		
适应症/功能主治	本品适用于成人复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病。		
用法用量	仅供自体一次性静脉输注使用，推荐剂量为 0.5×10^8 CAR-T活细胞，剂量范围是 $0.2 \times 10^8 \sim 0.6 \times 10^8$ CAR-T活细胞。输注体积根据CAR-T（即CD3+CAR+ T）活细胞数及推荐剂量计算。		
参照药/同类产品	本品国内外无同通用名的产品获批；2021年美国批准了同靶点和同适应症的同类产品Tecartus(FMC63 scFv)，该产品未在国内获批上市。医保目录内无其他相同作用机制、同适应症、同治疗地位的药物。		

基本信息

成人r/r B-ALL*严重危及生命，预后极差，亟需有效治疗手段

- 我国白血病发病率约为6.21/10万¹，ALL占白血病的15%，B-ALL占ALL的75%，成人约占20-30%，大多数患者（约60%）最终会进展到难治或复发，估算每年约**2000例**成人r/r B-ALL患者^{2,3}
- 相比儿童或青少年ALL，成人B-ALL的预后更差，中位OS仅为**2-6个月**⁴
- 成人r/r B-ALL*对新型治疗方案仍有迫切的需求：
 - 缺乏统一标准治疗方案，多采用挽救化疗±造血干细胞移植，中位OS仅为2-6个月⁴
 - 靶向治疗：
 - 贝林妥欧单抗：成人r/r ALL CR率达**34%**，中位OS为**7.7个月**⁴
 - 奥加伊妥珠单抗：成人r/r ALL CR率达**35.8%**，中位OS为**7.7个月**⁵

*r/r B-ALL: 复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病

纳基奥仑赛为患者提供治愈机会

- 纳基奥仑赛注射液为患者带来高度缓解、深度缓解及持久缓解

	II期 N=39	I期 N=9	IIT N=15
3个月时ORR	66.7%	56%	-
3个月内ORR	82.1%	88.9%	93.3%
3个月内MRD阴性率	100%	100%	92.9%
中位DOR（移植删失）	20.7个月	-	-

- 纳基奥仑赛中位随访23.8个月，2年OS率52.2% 中位RFS 12.4个月
- 纳基奥仑赛注射液是一次性治疗使用的创新细胞治疗药物，能够减轻患者负担（反复住院，生产力受损及节约医疗资源），提高患者生活治疗

1. Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. JNCC, 2022, 2(1): 1-9.

2. 成人急性淋巴细胞白血病诊疗规范（2018年版）

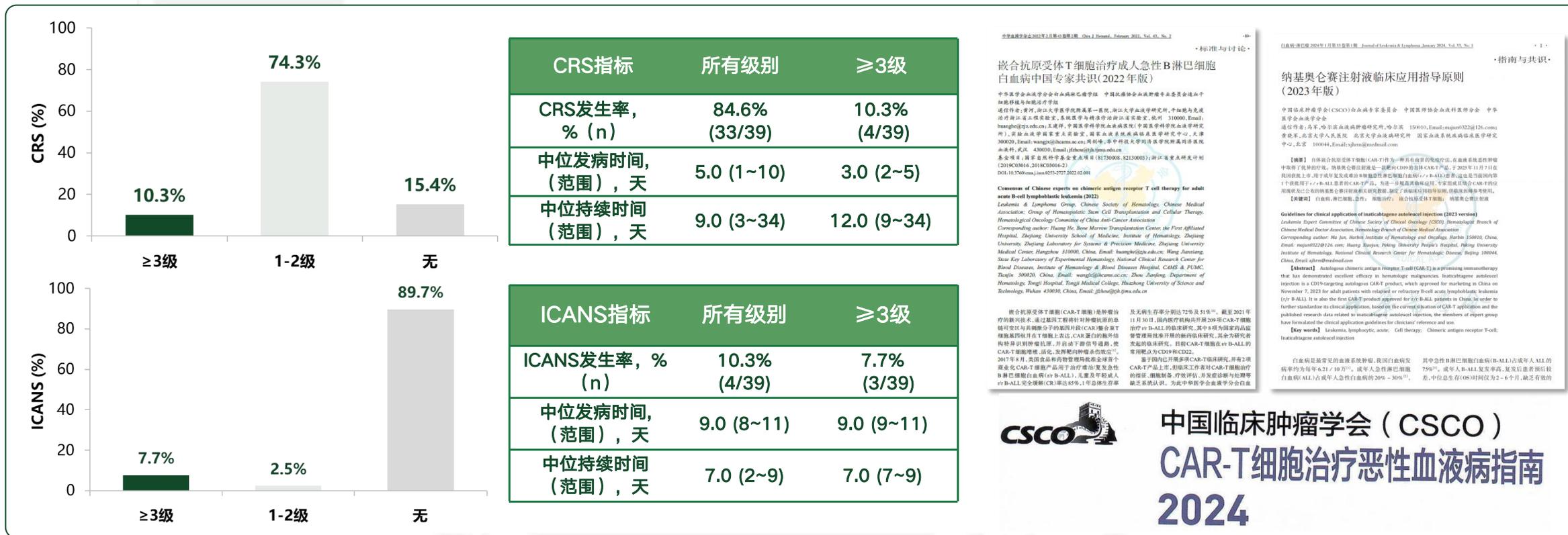
3. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断 与治疗指南（2021年版）

4. Kantarjian H, Stein A, Gökbuğet N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2017;376:836-47

5. Kantarjian, Hagop M et al. "Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study." Cancer vol. 125,14 (2019): 2474-2487

纳基奥仑赛注射液整体安全性良好，不良反应可控

- 最常见的 ≥ 3 级不良反应为：中性粒细胞计数降低（94.9%）、白细胞计数降低（94.9%）及淋巴细胞计数降低（84.6%）
- 84.6%的患者发生任意级别的CRS，其中 ≥ 3 级的CRS占比10.3%，明显低于ZUMA-3研究
- 10.3%的患者发生任意级别的ICANS，其中 ≥ 3 级的ICANS占比7.7%，明显低于ZUMA-3研究
- 合源生物和研究者通过不断提高对CAR-T治疗相关不良反应的认识和AE处理经验的积累，做到了有效防控，即早期识别、准确分级、及时治疗，显著降低了相关不良事件的严重程度，减少了致死性AE和改善了临床结局



中华医学杂志 2023年11月第53卷第21期 | *Chin J Intern Med*, February 2023, Vol. 53, No. 21

标准与讨论

白血病中国专家共识 (2022年版) | *Journal of Hematology & Leukemia*, January 2023, Vol. 33, No. 1

指南与共识

嵌合抗原受体T细胞治疗成人急性B淋巴细胞白血病中国专家共识(2022年版)

中华医学血液学分会造血细胞学组 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞治疗学组

通信作者: 董洪, 浙江大学医学院附属第一医院, 浙江大学血液学研究所, 中细胞与免疫治疗浙江省工程实验室, 系统医学与精准医疗浙江省实验室, 杭州 310000. Email: hongdong@zhu.edu.cn; 王亚群, 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液病研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020. Email: wangyq@ihcam.ac.cn; 周利峰, 华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科, 武汉 430030. Email: zhoulifeng@tjhu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81773006, 82130003); 浙江省重点研发计划 (2019C50016, 2018C03016-2) DOI: 10.37604/j.issn.0257-2727.2022.02.001

Consensus of Chinese experts on chimeric antigen receptor T cell therapy for adult acute B-cell lymphoblastic leukemia (2022)

Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Group of Hematologic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association

Corresponding author: Huang He, Bone Marrow Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Institute of Hematology, Zhejiang University, Zhejiang Laboratory for Systemic Precision Medicine, Zhejiang University Medical Center, Hangzhou 310000, China. Email: huanghe@zhu.edu.cn; Wang Jianxiang, State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100020, China. Email: wangjianxiang@icm.ac.cn; Zhou Liping, Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huashan University of Science and Technology, Wuxian 430030, China. Email: zhouliping@tjhu.edu.cn

纳基奥仑赛注射液临床应用指导原则 (2023年版)

中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专业委员会 中国医师协会血液科医师分会 中华医学会血液学分会

通信作者: 高亮, 北京大学血液病研究所, 哈尔滨 150010. Email: gao1922@126.com; 曹晓军, 北京大学人民医院, 北京大学血液病研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 北京 100044. Email: xjcao@medmail.com

【摘要】 自体嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)作为一种具有前景的免疫疗法,在血液系统恶性肿瘤中取得了良好的疗效。纳基奥仑赛注射液是一款靶向CD19的自体CAR-T产品,于2023年11月7日在我国获批上市,用于成年复发或难治性B细胞性淋巴瘤/白血病(LL)患者,这也是目前国内第1个获批用于LL患者的一线CAR-T产品。为进一步规范其临床应用,专家组成员结合CAR-T的临床应用现状及国际最新指南,进行了循证医学证据的梳理,形成了本共识。【关键词】 白血病,淋巴瘤,急性, 靶向治疗, 嵌合抗原受体T细胞, 纳基奥仑赛注射液

Guidelines for clinical application of isatuximab autologous injection (2023 version)

Leukemia Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), Hematological Branch of Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch of Chinese Medical Association

Corresponding author: Mo Jun, Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin 150010, China. Email: mojun122@126.com; Huang Jianxiang, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematology, Beijing 100044, China. Email: xjcao@medmail.com

【Abstract】 Autologous chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) is a promising immunotherapy that has demonstrated excellent efficacy in hematologic malignancies. Isatuximab autologous injection is a CD19-targeting autologous CAR-T product, which approved for marketing in China on November 7, 2023 for adult patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/r B-ALL). It is also the first CAR-T product approved for r/r B-ALL patients in China. In order to further standardize its clinical application, based on the current situation of CAR-T application and the published research data related to isatuximab autologous injection, the members of expert group have formulated the clinical application guidelines for clinicians' reference and use.

【Key words】 Leukemia, lymphoma, acute, Cell therapy, Chimeric antigen receptor T-cell, Isatuximab autologous injection

白血病是最常见的血液系统肿瘤,我国白血病发病率逐年上升,其中急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)占成人ALL的发病率约为每年6.21/10万^[1],成人急性淋巴细胞白血病(ALL)复发率高,复发后患者预后较差,中位总生存(OS)时间仅为2~6个月,缺乏有效的

纳基奥仑赛注射液高缓解、深度缓解，带来长期生存希望

高缓解

3个月内ORR达82.1%¹

■ CR ■ CRi



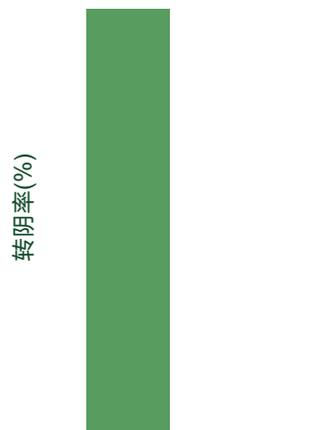
3个月内ORR

ORR: 总体级解率
ORR=CR(完全缓解)+CRi(血液学恢复不完全的CR)

深度缓解

MRD阴性率达100%¹

100%(32/32)

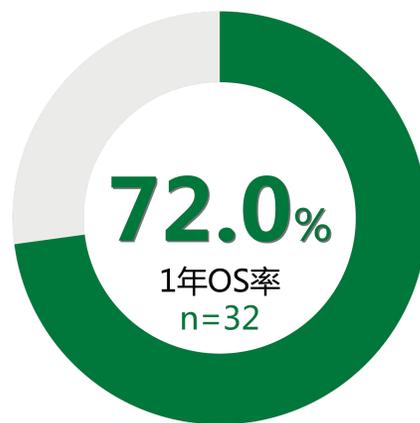


12个月DOR率

MRD: 微小残留病

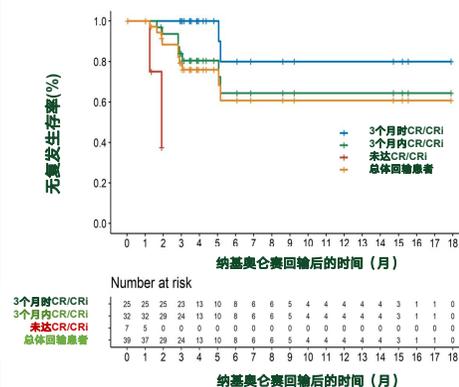
一回输长期生存获益

3个月内CR/CRi的患者
1年OS率72.0%¹

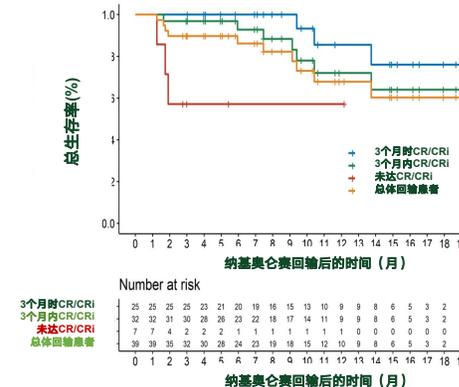


OS: 总生存

中位随访8.0个月，中位RFS和OS均未达到



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
3个月时CR/CRi	25	25	25	23	13	10	8	6	5	4	4	4	4	4	3	1	1	0	0
3个月内CR/CRi未达CR/CRi	32	32	29	24	13	10	8	6	5	4	4	4	4	3	1	1	0	0	0
总体回输患者	7	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3个月时CR/CRi未达CR/CRi	39	37	29	24	13	10	8	6	5	4	4	4	4	3	1	1	0	0	0



Number at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
3个月时CR/CRi	25	25	25	23	21	20	19	16	15	13	10	9	8	6	5	3	2	0	0
3个月内CR/CRi未达CR/CRi	32	32	31	30	28	26	23	22	18	17	14	11	9	8	6	5	3	2	0
总体回输患者	7	7	4	2	2	2	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
3个月时CR/CRi未达CR/CRi	39	39	35	32	30	28	24	23	19	18	15	12	10	8	6	5	3	2	0

亚组	12个月RFS率
3个月时CR/CRi, n=25	80.0%
3个月内CR/CRi, n=32	64.4%
总体回输患者, n=39	60.7%

亚组	12个月OS率
3个月时CR/CRi, n=25	85.6%
3个月内CR/CRi, n=32	72.0%
总体回输患者, n=39	67.9%

国际、国内指南推荐纳基奥仑赛注射液治疗成人r/r B-ALL*

纳基奥仑赛注射液

(CXSS2200093) 申请上市技术审评报告

1. 关键临床试验设计和结果

本品基于在中国进行的一项I期临床试验 (HY-CD19 CART-001) 和一项II期临床试验 (HY001201) 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。

- 主要疗效终点IRC评估的3个月时的ORR为65.8% (95%CI: 48.65, 80.37), CR率为52.6% (95%CI: 35.82, 69.02)。研究者评估的ORR和CR率与IRC评估结果一致。在3个月时达CR/CRi的患者中, 微小残留病 (MRD) 阴性率为92.0%。
- 次要终点研究者评估的3个月内的ORR为 81.6% (95%CI: 65.67, 92.26); IRC评估3个月内的ORR为 78.9% (95%CI: 62.68, 90.45); 其中CR率为65.8% (95%CI: 48.65, 80.37)。在3个月内达CR/CRi的患者中, MRD阴性率为100.0%。

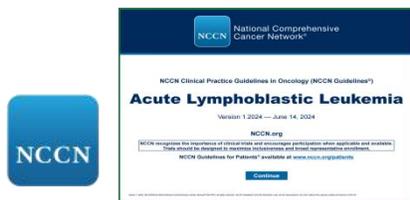


CSCO 恶性血液病诊疗指南 (2024)



CSCO CAR-T细胞治疗恶性血液病指南 (2024)

指南
I级推荐



NCCN急性淋巴细胞白血病指南 (2024)



中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2024年版)

指南
推荐方案

*r/r B-ALL: 复发或难治性B细胞急性淋巴细胞白血病

1. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南2024[M]. 北京:人民卫生出版社,2024.4
2. 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)CAR-T细胞治疗恶性血液病诊疗指南2024[M].北京:人民卫生出版社,2024.4
3. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1410>
4. 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南 (2024年版) [J]. 中华血液学杂志, 2024,45(5):417-429.

纳基奥仑赛注射液与现有治疗及国外同适应症商业化产品比较

Endpoints	TOWER Study 1,2	TOWER Study 1,2	INO-VATE Study 3	ZUMA-3 Study ^{4, 5}	CNCT19 Pivotal Study
	化疗 SOC组 ^{1,6} N=134	双抗 Blinatumomab 组 N=271	ADC Inotuzumab Ozogamicin N=141	FDA approved CD19 CAR-T Tecartus N=54	中国自主创新 CD19 CAR-T 纳基奥仑赛注射液 N=39
CR%	16% (21/134)	34% (91/271)	35.8% (39/109)	51.9% (28/54)	66.7% (26/39)
CR+CRi%	24.6% (33/134)	43.9% (119/271)	80.7% (88/109)	64.8% (35/54)	82.1% (32/39)
MRD阴性率	48%	76%	78.4%	97%	100%
中位OS, 月	4.0	7.7	7.7	18.2 (Estimated)	未达到
安全性	≥3级CRS:0% ≥3神经毒性:8.3%	≥3级CRS:4.9% ≥3神经毒性:9.4%	≥3级AE:46% ≥3级VOD:9%,	≥3级CRS:24% ≥3神经毒性:25%	≥3级CRS:10.3% ≥3神经毒性:7.7%

1. 注射用贝林妥欧单抗 (JXSS1900060) 申请上市技术审评报告

2. N Engl J Med. 2017;376(9):836-847

3. N Engl J Med. 2016;375(8):740-53

4. Lancet (London, England) vol. 398,10299 (2021): 491-502

5. Tecartus data are from the FDA reviews and the Package Insert.

6. 标准治疗组可选择下列四种方案之一,一旦开始化疗方案不能改变:

FLAG (氟达拉滨、阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子)±以蒽环类药物为基础的方案

大剂量阿糖胞苷为基础的方案±蒽环类药物和/或联合其他药物

大剂量甲氨蝶呤为基础的联合门冬酰胺酶、长春花碱、类固醇、依托泊苷或烷化剂

氟达拉滨单药/联合治疗

中国原创、结构独特、工艺先进，赋予产品优异疗效与安全性

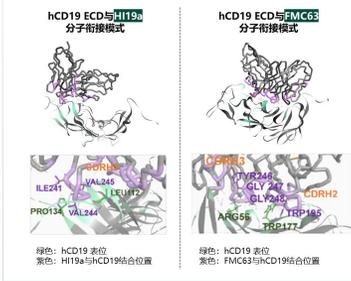
特异性

独创HI19 α 1弹头，精准识别靶向特定细胞，具备高度特异性、亲和力

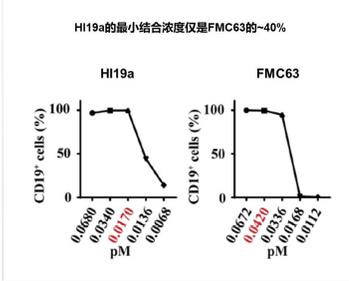
- 独特的CD19 scFv (HI19a) 具有高度特异性和亲和力¹，不同于其它商业化FMC63结构

	源瑞达	Kymriah (Novartis)	Tecartus (Gilead)
CD19 scFv段	HI19a	FMC63	FMC63

HI19a与FMC63有着不同的结构，更具特异性



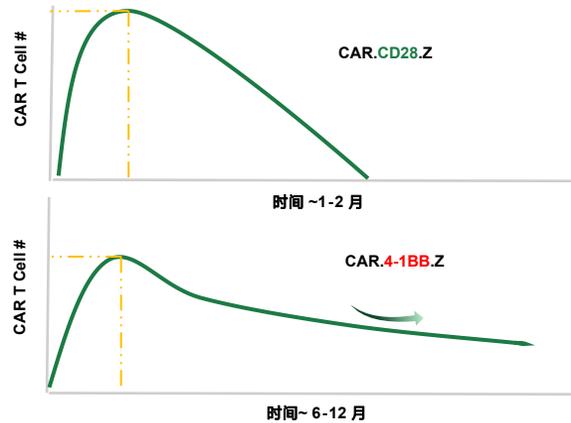
与抗体FMC63相比，HI19a抗体更具亲和力



持续性

4-1BB共刺激³结构域持续免疫监视和维持抗肿瘤作用，系统性攻击杀灭肿瘤细胞

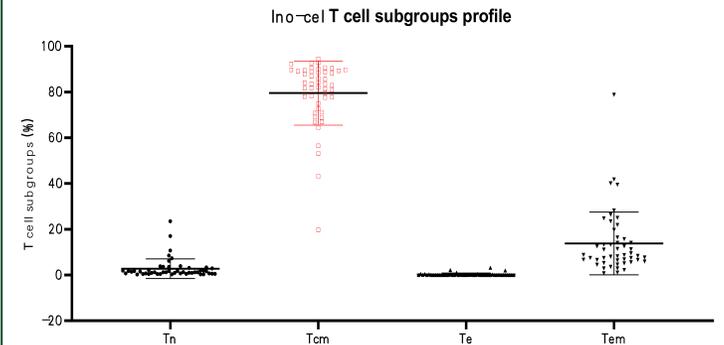
- 使用4-1BB为胞内区共刺激结构域，促进T细胞的增值和活化，增强T细胞的免疫杀伤功能及CAR-T细胞治疗的持续时间
- 有别于CD28为共刺激域的CAR-T产品，可降低CRS和ICANS的严重程度，同时维持长期的抗肿瘤作用²



记忆性

产品80%以上T细胞亚型为中央记忆T细胞，1次输注，提供长期的抗肿瘤效应和免疫监视功能

- 产品80%T细胞亚型为中央记忆性T细胞
- 从分化较低的T细胞较分化成熟的T细胞具有更强的自我更新能力、更长的体内存留时间和对次级淋巴组织的穿透能力
- 可以扩增超过1000倍-10000倍，达到循环淋巴细胞的20%以上



1. Gu R, Liu F, Zou D, et al. Efficacy and safety of CD19 CAR T constructed with a new anti-CD19 chimeric antigen receptor in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. J Hematol Oncol. 2020;13(1):122. Published 2020 Sep 7. doi:10.1186/s13045-020-00953-8

国际领先的生产工艺与制备能力



国际领先水平制备工艺

- 从单采到回输19-24天
- ALL临床试验细胞制备成功率达100%
- 四质粒包装系统，无血清细胞培养体系
- 全封闭自动化细胞制备工艺



先进的制造工厂

- 天津7000m²商业化工厂，年生产能力约2000例
- 符合NMPA的GMP标准，同时达到FDA和EMA GMP水平
- 2021年6月，获发京津冀地区首张细胞药物生产基地《药品生产许可证》
- 关键生产工艺设备、检测仪器及关键生产物料采用国际高标准供应链体系



全流程质量管理

- 全流程质量管理体系实现静脉至静脉管控
- 全流程闭环追溯系统（鉴别链COI/监管链COC）
- 全流程stakeholder培训认证，质量管理



公平性

对公共健康的影响



- 成人r/r B-ALL预后极差，传统化疗±造血干细胞移植中位OS仅2~6个月¹，新型贝林妥欧单抗及奥加伊妥珠单抗±造血干细胞移植，中位生存也均不超过8个月，死亡率高¹⁻²
- 纳基奥仑赛注射液治疗r/r B-ALL获得了高缓解率、深度及持久缓解，2年OS率高达52.2%，有治愈潜能，安全可控，患者生活质量更高

便于临床管理



- 纳基奥仑赛注射液为一次性输注产品，方便、快捷，便于临床管理；
- 纳基奥仑赛注射液为个性化定制产品，实行电子化全流程追溯系统，设置了系统性风险防控体系；
- 产品说明书明确要求“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”，确保规范化用药，保证患者用药的安全性

弥补目录短板



- 中国首个且唯一获批上市的治疗复发/难治B-ALL的CAR-T产品
- 我国复发/难治成人B-ALL的中位生存不超过8个月，现有治疗手段疗效不佳，亟需新的疗效确切的药物改善临床迫切的治疗需求
- 纳基奥仑赛注射液针对成人复发/难治性B-ALL具有高缓解、深度缓解及持久缓解，2年OS率达到52.2%，具有临床治愈可能，有望成为成人复发/难治性B-ALL的标准治疗，弥补了临床空白及目录短板

可预见的治愈



- 2年OS率达到52.2%，一次输注实现潜在临床治愈，帮助患者回归正常生活，社会获益显著

1. Kantarjian H, Stein A, Gökbuğut N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376:836-47

2. Kantarjian, Hagop M et al. "Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study." *Cancer* vol. 125,14 (2019): 2474-2487