



# 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 基本信息

02 安全性

03 有效性

04 创新性

05 公平性

# 基本信息 (1/3)

01

通用名	瑞基奥仑赛注射液 <sup>1</sup>				
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				
说明书适应症/功能主治	<ol style="list-style-type: none"><li>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）；</li><li>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）。</li></ol>				
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 $100 \times 10^6$ 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	目前大陆地区同通用名药品上市情况	无	参照药品建议	无，目前医保目录内暂无临床广泛应用的细胞治疗产品
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		

1. 瑞基奥仑赛注射液说明书

# 基本信息 (2/3)

01

与国内已上市CAR-T药品相比，瑞基奥仑赛在r/r LBCL的长期疗效获益和安全性更优

药物	Axi-cel (阿基仑赛)		Relma-cel (瑞基奥仑赛)
研究	ZUMA-1 <sup>1-5</sup>	中国桥接试验 <sup>6</sup>	RELIANCE <sup>7-10</sup>
研究期别	II	/	I / II
人群	DLBCL, PMBCL(N=101)	NHL(N=24)	LBCL(N=59)
治疗线数	≥3L	/	≥3L
<b>疗效</b>			
最佳 ORR/CR	83% / 58%	79% / 33%	77.6% / 53.5%
3个月ORR/CR	/	/	60.3% / 44.8%
6个月ORR/CR	41% / 36%	/	43.1% / 41.4%
12个月PFS	44%	/	41%
12个月OS	60%	/	75%
2年OS	51%	/	69.3%
3年OS	/	/	69.3%
4年OS	44%	/	66.7%
5年OS	42.6%	/	/
<b>安全性</b>			
TEAE(≥3级)	100%(95%)	/	/
TRAE(≥3级)	/	/	93.2%(54.2%)
CRS(≥3级)	93%(13%)	100%(4%)	47.5%(5.1%)
NT(≥3级)	64%(28%)	42%(8%)	20.3%(3.4%)
托珠单抗使用	43%	79%	28.8%
糖皮质激素使用	29%		15%

1. Johnson PC, et al. Leuk Lymphoma. 2020;1-7;  
 2. Chavez JC. Ther Adv Hematol 2019, Vol. 10: 1–20;  
 3. Roex G, et al. Pharmaceutics.2020;12(2):194.  
 4. Sattva S. Neelapu, et al. Blood 2023; 141 (19): 2307–2315.

5. Jacobson CA, et al. ASH 2021. Abstract #1764.  
 6. 奕凯达®产品说明书  
 7. Ying ZT, Song YQ, et al. ASCO 2022 Poster 7529.;

8. Ying Z, et al. Cytotherapy. 2023 May;25(5):521-529.  
 9. Ying Z, et al. Am J Hematol. 2022;97(12):E436-E438.  
 10. Haiyan Yang, et al. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 16; abstr e19001)

### 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<sup>1</sup>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%<sup>2</sup>。**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%**<sup>3</sup>。
- **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<sup>4</sup>。
- **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<sup>5</sup>。

### 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，未患者的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。目的是分别评估瑞基奥仑赛在**成人复发 / 难治性大B细胞淋巴瘤**患者和**成人复发 / 难治性滤泡性淋巴瘤**患者中的有效性和安全性。
  - 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。**
- 说明书黑框警告：细胞因子释放综合征和神经系统毒性（见说明书注意事项）。

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**，CRS发生率为47.5%， **$\geq 3$ 级CRS发生率为5.1%**，神经系统毒性（NT）发生率为20.3%， **$\geq 3$ 级NT发生率为3.4%**，均显著低于同类产品任何级别及 **$\geq 3$ 级CRS和NT的发生率**。**RELIANCE研究r/rFL队列显示**， **$\geq 3$ 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。

### 国内不良反应发生情况

不良反应 (ADR) 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=175, n (%)	N=247, n (%)	N=422, n (%)
所有ADR	54 (91.5%)	112 (64.0%)	30 (12.1%)	142 (33.6%)
严重不良反应 (SAR)	10 (16.9%)	33 (18.9%)	27 (10.9%)	60 (14.2%)
≥3级 ADR	33 (55.9%)	79 (45.1%)	14 (5.7%)	93 (22.0%)
ADR相关的死亡	0	3 (1.7%)	3 (1.2%)	6 (1.4%)
任何CRS	28 (47.5%)	85 (48.6%)	25 (10.1%)	110 (26.1%)
≥3级 CRS	3 (5.1%)	<b>8 (4.6%)</b>	8 (3.2%)	<b>16 (3.8%)</b>
任何NT	12 (20.3%)	21 (12.0%)	11 (3.6%)	32 (7.6%)
≥3级 NT	2 (3.4%)	<b>7 (4.0%)</b>	4 (1.6%)	<b>11 (2.6%)</b>

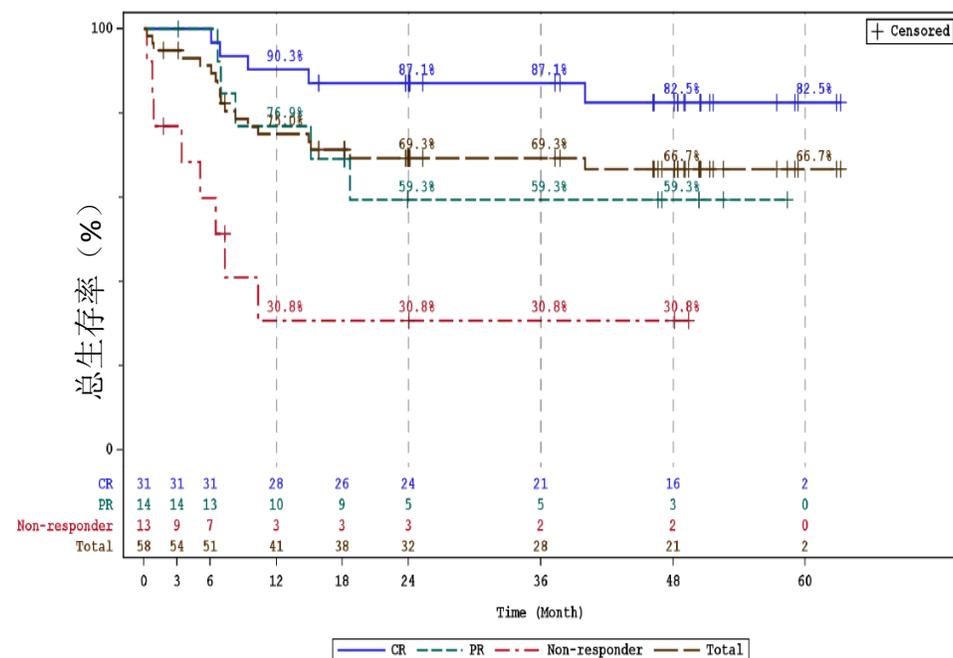
- 截止2024年7月1日，瑞基奥仑赛真实世界研究入组患者175例。**≥3级CRS 发生率4.6%，≥3级NT 发生率4.0%**。与注册临床研究的安全性基本一致，未发现新的安全风险或已知风险的发生率/严重程度发生重大变化的情况。
- 值得注意的是在**商业化使用的患者中发生3级或以上的CRS和NT比例分别仅为3.8%和2.6%**，相较于同治疗领域的其他产品，表现出良好的安全特性。

RELIANCE临床研究 LBCL队列中位OS未达到，1年和2年OS分别为75%和69.3%，4年OS为66.7%。根据患者的缓解情况分为CR组、部分缓解（PR）组和未达缓解组，其中CR组患者4年OS率更高（CR vs PR vs 未达缓解：82.5% vs 59.3% vs 30.8%）。

## RELIANCE研究长期治疗获益

	1-year	2-year	4-year
CR n(%) N=31	28 (90.3)	24 (87.1)	16 (82.5)
PR n(%) N=14	10 (76.9)	5 (59.3)	3 (59.3)
Non-responder n(%) N=13	3 (30.8)	3 (30.8)	2 (30.8)
Total n(%) N=58	41 (75.0)	32 (69.3)	21 (66.7)

该结果提示，经预处理后实现治疗应答的患者（尤其达到CR者），可从瑞基奥仑赛治疗中实现更大生存获益。



- 截至2023年12月18日，中位随访时间48.1个月(95% CI, 37.75 ~ 49.38)

## 临床指南/诊疗规范推荐

- 1、**《CSCO 2024淋巴瘤诊疗指南》**中对于初次复发/进展的DLBCL患者II级推荐CAR-T治疗；对于≥2次复发/进展的患者II级推荐CAR-T治疗。对于复发/难治FL（FL1~3a级）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（版本2.2024）**中DLBCL二线治疗（<12个月的复发性疾病或原发难治性疾病）推荐CAR-T细胞疗法；同时，对于无意向接受移植的二线治疗首选方案推荐CAR-T细胞疗法（靶向CD19）；对于三线及后续治疗首选方案CAR-T细胞疗法（首选，如果既往未使用过）。在FL三线及后续治疗中首选方案也推荐了CAR-T细胞疗法（靶向CD19）。

## 国家药监局药品审评中心出具的《技术评审报告》中关于本品有效性的描述

- 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。

### 与同治疗领域药品相比，瑞基奥仑赛的疗效表现更为亮眼

类别	药物	研究	适应症	mOS	CR	mDOR
PD-1抑制剂	纳武利尤单抗 <sup>1</sup>	Ansell 2019 (II期)	成人R/R LBCL 3L+	12.2个月(ASCT失败) 5.8个月(不适合ASCT)	3% (ASCT失败) 0% (不适合ASCT)	11.4个月(ASCT失败) 8.0个月(不适合ASCT)
BTK抑制剂	伊布替尼 <sup>2</sup>	Ramchandren 2022 (Ib/II期)	成人R/R LBCL 3L+	14.2个月(iR <sup>2</sup> )	28% (iR <sup>2</sup> )	38.3个月(iR <sup>2</sup> )
抗体-药物偶联物	Brentuximab vedotin <sup>3</sup>	Ward 2022 (I期)	成人R/R LBCL 3L+	14.3个月 (BV+LEN)	35% (BV+LEN)	13.1个月 (BV+LEN)
	Polatuzumab vedotin <sup>4</sup>	Laurie 2022 (Ib/II期)	成人R/R LBCL 3L+	12.4个月 (Pola+BR)	62.5% (Pola+BR)	12.6个月
免疫调节剂	来那度胺 <sup>5</sup>	Martín García-Sancho 2023 (II期)	成人R/R LBCL 3L+	15个月 (LR-ESHAP)	35% (LR-ESHAP)	-
双特异性抗体	Glofitamab <sup>6</sup>	Michael J. Dickinson 2022 (II期)	成人R/R LBCL 3L+	尚未达到 (中位随访12.6个月)	39%	18.4个月
CAR-T	Axi-cel <sup>7</sup>	Neelapu 2023 (II期)	成人R/R LBCL 3L+	25.8个月 4年OS率: 44%	58%	11.1个月
CAR-T	Relma-cel <sup>8</sup> (瑞基奥仑赛)	Ying 2023 (I/II期)	成人R/R LBCL 3L+	<b>尚未达到</b> <b>4年OS率: 66.7%</b>	<b>59%<sup>9</sup></b>	<b>20.3个月</b>

1. Ansell SM, et al. J Clin Oncol. 2019 Feb 20;37(6):481-489.

2. Ramchandren R, et al. EClinicalMedicine. 2022 Dec 26;56:101779.

3. Ward JP, et al. Blood. 2022 Mar 31;139(13):1999-2010.

4. Laurie H. Sehn, et al. JCO 38, 155-165(2020).

5. Martín García-Sancho A, et al. Br J Haematol. 2023 Oct;203(2):202-211.

6. Michael J. Dickinson, et al. N Engl J Med 2022;387:2220-31

7. Sattva S. Neelapu, et al. Blood 2023; 141 (19): 2307–2315.

8. Ying Z, et al. Cytotherapy. 2023 May;25(5) 521-529.

9. CR率为商业化上市的剂量组100\*10<sup>6</sup>

药物	国内获批时间	机制/靶点	适应症	ORR, %	CR, %	中位PFS, 月	中位DOR, 月
Copanlisib	2023年5月	Pan-PI3K抑制剂	成人R/R FL 3L+	59	12	11.2	22.6
来那度胺+利妥昔单抗	2019年5月	免疫调节剂; cereblon抑制剂	成人R/R FL	80	35	39.4	36.6
Relma-cel (瑞基奥仑赛)	2022年9月	抗CD19 CAR-T	成人R/R FL 3L+	<b>100</b>	<b>92.9</b>	未达到	未达到

### 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%。

- **是否为自主知识产权的创新药：是**
- **药品注册分类：治疗用生物制品**
- **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。**

### 对公共健康的影响



- 淋巴瘤是我国常见的恶性肿瘤，需长期治疗，治愈率低，死亡率高，给公共健康带来极大挑战。
- 相比传统化疗，瑞基奥仑赛给患者带来更优疗效，大幅延长其生存期，提高生活质量，减轻因持续治疗而引起的疾病负担。

### 符合“保基本”原则



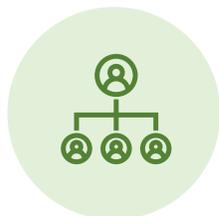
- 根据疾病的发病率，约1/3患者进展到复发/难治的患者，人数少，几乎无其他治疗手段，使用本品来延续生命是患者最基本的用药需求，对医保基金的影响有限。
- 本品是一次性输注、长期获益的药品，如将总费用分摊至3-5年，年治疗费与基本医保基金和参保人承受能力相适应。

### 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。