核准日期：2021 年 06 月 22 日
第一次修改日期：2022 年 01 月 17 日
第二次修改日期：2023 年 05 月 15 日
第三次修改日期：2023 年 06 月 21 日

奕凯达®

阿基仑赛注射液说明书

本品为附条件批准上市，请仔细阅读说明书并在医师指导下在医院内使用

警告：细胞因子释放综合征和神经系统毒性

- 接受*奕凯达*®治疗的患者会发生细胞因子释放综合征（CRS），包括致命或危及生命的反应。不要将*奕凯达*®应用于有活动性感染或炎性疾病的患者。应用托珠单抗或托珠单抗联合皮质类固醇激素治疗严重或危及生命的CRS。（见【注意事项】）
- 接受*奕凯达*®治疗的患者，伴随 CRS 发生或 CRS 缓解后，都可能会发生致命或危及生命的神经系统毒性反应。在*奕凯达*®治疗后需监测神经系统毒性，并根据需要提供支持治疗和/或皮质类固醇激素治疗。（见【注意事项】）

【药品名称】

通用名称：阿基仑赛注射液
商品名称：奕凯达®
英文通用名：Axicabtagene Ciloleucel Injection
汉语拼音：A Ji Lun Sai Zhu She Ye

【成份】

活性成分：本品约为 68 mL/袋，其中含给药目标剂量为 2.0×10^6 个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重。

辅料成分：CryoStor® CS10 冻存液（含 5%二甲基亚砜），氯化钠，人血白蛋白。

【性状】

本品为冻存于产品袋中的细胞混悬液，输注前需要复融，复融后的产品为白色至红色的细胞混悬液。

【适应症】

本品为经基因修饰的靶向人 CD19 的嵌合抗原受体自体 T (CAR-T) 细胞，用于治疗：

1. 一线免疫化疗无效或在一线免疫化疗后 12 个月内复发的成人大 B 细胞淋巴瘤（r/r LBCL）。本适应症为附条件批准上市，上市后将提供更多的有效性和安全性数据。

2. 既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者，包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）非特指型（NOS），原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤（PMBCL）、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL。

【规格】

本品体积约为 68 mL/袋，目标剂量为 2.0×10^6 个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重（可接受范围：1.5×10^6 ~2.0×10^6 个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重），最高为 2.0×10^8 个抗 CD19 CAR-T 细胞/剂量。

【用法用量】

请在有血液肿瘤治疗经验的医生指导和监督下使用本品治疗。

- 仅供自体使用
- 单次静脉输注
- 产品请勿辐照
- 患者身份信息必须与本品冻存盒及产品袋上的患者标识符相匹配。如果患者身份信息与标识符不匹配，请勿输注本品。

<u>本品输注前的患者准备</u>

在开始清除淋巴细胞性化疗之前确认本品随时可用。

预处理

本品输注前的第 5、4 和 3 天静脉输注环磷酰胺 500 mg/m^2 和氟达拉滨 30 mg/m^2 进行清除淋巴细胞性化疗。

输注前用药

本品输注前约 1 小时，口服对乙酰氨基酚 500~1000 mg 和口服或静脉使用苯海拉明 12.5 ~25 mg。

<u>本品输注时准备</u>

需协调本品复融和输注的时间。预先确认输注时间，并调整本品复融的开始时间，确保本品在患者准备就绪时复融并输注。

- 确认患者身份：准备产品之前，确认核对患者身份信息与产品冻存盒上的患者标识相符。

- 如果患者身份与患者标识符的信息不符，请勿从冻存盒中取出本品产品袋。
- 确认患者身份信息后，从冻存盒中取出本品产品袋，并检查冻存盒标签上的患者信息是否与产品袋标签上的患者信息相符。
- 复融前检查产品包装的完整性，是否有破损或裂缝。如果产品袋出现任何问题，请遵循所在医疗机构指南（如有）或致电复星凯特生物科技有限公司。
- 遵循所在医疗机构诊疗常规，可将产品袋置于无菌袋内复融。
- 使用约 37°C 水浴复融本品，直至产品袋中无肉眼可见冰晶。轻缓混合袋中内容物以分散聚集的细胞。如仍有可见的细胞团块，请继续轻缓混合袋中内容物，以温和的手动方式来分散小块的细胞团块。输注之前，不要洗涤、离心和/或重悬本品。

一旦复融后，请尽快输注。本品在 20°C~25°C 条件下可以保存 3 小时。

使用方法

- 仅供自体使用。
- 输注前和输注后恢复期间，确保备有至少 2 个剂量的托珠单抗和完善的急救设备。
- 请勿使用白细胞滤器。
- 建议使用中心静脉通路输注本品。
- 确认患者身份与本品产品袋上的患者标识符相符。
- 在输注前用生理盐水冲管。
- 通过重力或蠕动泵在 30 分钟内将本品产品袋内所有内容物输入患者体内。
- 本品输注期间，轻轻晃动产品袋，以防止细胞聚集。
- 产品袋中全部内容物输注完毕后，用生理盐水以同样的输注速度冲管，确保所有产品都输入患者体内。

本品为自体 T 细胞制备的产品，请遵循医疗卫生机构医疗废物管理办法进行处理和处置，以避免潜在传染性疾病的传播。

监测

- 在经过上市许可持有人评估和培训的医疗机构内使用本品。
- 奕凯达治疗应在具有血液学恶性肿瘤治疗经验并接受过奕凯达给药及患者治疗管理培训的医务人员的指导和监督下进行。
- 输注本品后在进行过评估和培训的医疗机构内监测至少 10 天，以观察细胞因子释放综合征（CRS）症状和神经系统毒性。
- 建议患者在输注本品后至少 4 周内需要在经评估和培训的医疗机构附近居住。

【不良反应】

安全性特征总结

本节中描述的安全数据反映了在境外进行的多中心临床研究（ZUMA-1）中暴露于

Axicabtagene Ciloleucel 后的安全性，以及阿基仑赛注射液在中国进行的临床试验中的安全性，以及在境外进行的多中心临床研究（ZUMA-7）中暴露于 Axicabtagene Ciloleucel 后的安全性。

ZUMA-1 临床研究

ZUMA-1 为一项I/II期临床研究，该研究中 108 例复发/难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者接受了根据体重计算的推荐剂量的 CAR-T 细胞治疗，中位随访时间为 27.4 个月。

最常见的不良反应（发生率≥20%）包括 CRS、发热、脑病、低血压、心动过速、疲劳、头痛、食欲减退、寒战、腹泻、发热性中性粒细胞减少、恶心、缺氧、震颤、咳嗽、未指明病原的感染、呕吐、便秘、心律失常和头晕。52%的患者发生严重不良反应。最常见的严重不良反应（>2%）包括脑病、发热、肺部感染、发热性中性粒细胞减少、心律失常、心力衰竭、尿路感染、肾功能不全、失语、心脏骤停、难辨梭菌感染、谵妄、低血压和缺氧。

最常见的（≥10%）3 级或以上的不良反应包括发热性中性粒细胞减少、脑病、发热、未指明病原的感染、低血压、CRS、缺氧、和肺部感染。

在 ZUMA-1 研究中，45%（49/108）患者在输注 Axicabtagene Ciloleucel 后接受托珠单抗治疗。

中国临床研究

本品（阿基仑赛注射液）在中国入组了 24 例淋巴瘤患者进行桥接临床研究。其中，96%受试者发生与淋巴细胞清除预处理相关的不良反应，主要表现为血液系统异常。100%患者发生与本品相关不良反应。最常见的不良反应（发生率≥20%）包括：发热、中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、贫血、血小板计数降低、C反应蛋白升高、血清铁蛋白升高、低钾血症、肝功能异常、细胞因子异常、血纤维蛋白原降低、免疫球蛋白减少、腹泻、低血压、心率升高、血乳酸脱氢酶升高、淋巴细胞计数降低、乏力、体重降低、心力衰竭、恶心、呕吐、低蛋白血症、震颤、肌痛、低钙血症、头痛、咳嗽、低磷酸血症。17%的患者发生严重不良反应，至少出现 1 例次的严重不良反应包括：发热、脑病、中性粒细胞减少症、低血压、记忆受损、胃肠出血、腹水、细胞因子释放综合征、心率升高、脓毒症和血小板减少症。

最常见的（≥10%）的 3 级或以上不良反应包括：中性粒细胞计数降低、白细胞计数降低、血小板计数降低、发热、贫血、低磷酸血症、低钾血症、及肝功能异常。

在中国临床研究中，共有 79%（19/24）受试者使用过皮质类固醇激素或托珠单抗。

表 1. ZUMA-1 研究或中国临床试验中≥10%患者观察到的不良反应

系统器官分类 首选术语	中国临床研究（N=24）		ZUMA-1（N=108）	
	所有等级（%）	≥3 级（%）	所有等级（%）	≥3 级（%）
全身性疾病及给药部位各种反应				
发热	100	46	86	16
疲劳[a]	-	-	46	3
寒战	4	0	40	0
水肿[b]	21	4	19	1
乏力	33	0	9	2
各类检查				
中性粒细胞计数降低	100	96	86	80
血小板计数降低	75	50	62	40
白细胞计数降低	100	96	49	45
食欲减退	8	0	44	2
体重降低	33	0	16	0
C-反应蛋白升高	75	0	-	-
血清铁蛋白升高	67	8	-	-
细胞因子异常	54	8	-	-
血纤维蛋白原降低	50	8	-	-
免疫球蛋白减少	46	8	-	-
血乳酸脱氢酶升高	42	4	-	-
心率升高	42	0	-	-
淋巴细胞计数降低	38	38	-	-
血胆红素升高	17	8	-	8
血葡萄糖升高	13	0	-	-
丙氨酸氨基转移酶升高	8	4	-	12
天冬氨酸转氨酶升高	8	4		10
尿酸升高	4	-	-	15
血液及淋巴系统疾病				
贫血	83	41	68	45
发热性中性粒细胞减少症	-	-	34	31
胃肠系统疾病				
腹泻	46	4	38	4
恶心	29	0	34	0
呕吐	29	0	26	1
便秘	8	0	23	0
腹痛	12	4	14	1
口干	-	-	11	0
免疫系统疾病				
细胞因子释放综合征	100	4	94	13
低丙种球蛋白血症[c]	8	0	15	0
代谢及营养类疾病				
低钙血症	25	0	40	7
低蛋白血症	29	0	40	1
低钠血症	4	0	35	11
低钾血症	58	16	33	3
低磷酸血症	21	21	29	19

系统器官分类 首选术语	中国临床研究（N=24）		ZUMA-1（N=108）	
	所有等级（%）	≥3 级（%）	所有等级（%）	≥3 级（%）
脱水	-	-	11	3
摄食量减少	13	0	-	-
肝胆系统疾病				
肝功能异常	58	13	-	-
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病				
运动功能障碍 [d]	-	-	19	1
肢体疼痛 [e]	13	0	17	2
背痛	13	4	15	1
肌痛	29	0	14	1
关节痛	4	4	10	0
各类神经系统疾病				
脑病 [f]	8	4	57	29
头痛 [g]	25	0	45	1
震颤	33	0	31	2
头晕 [h]	-	-	21	1
失语	-	-	18	6
血管与淋巴管类疾病				
低血压 [i]	46	8	57	15
高血压	-	-	15	6
血栓 [j]	-	-	10	1
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
缺氧 [k]	4	0	32	11
咳嗽 [l]	37	0	30	0
呼吸困难 [m]	8	0	19	3
胸腔积液	4	0	13	2
心脏器官疾病				
心动过速 [n]	8	0	57	2
心律失常 [o]	4	4	23	7
心力衰竭	33	4	10	6
感染及侵袭类疾病				
未指明病原的感染	-	-	26	16
病毒感染	-	-	16	4
细菌感染 [p]	20	4	13	9
精神病类				
谵妄	-	-	17	6
焦虑	8	0	11	1
肾脏及泌尿系统疾病				
肾功能不全 [q]	12	4	12	5

数据来源：中国临床研究，截止日期为 2021 年 10 月 28 日；ZUMA-1 研究 24 个月分析，截止日期为 2018 年 8 月 11 日。表格中“-”为数据未报告。

不良反应按照 NCI CTCAE（4.03 版）分级。

以下事件也计入 CRS 发生率：心动过速、心律失常、发热、寒战、缺氧、肾功能不全和低血压。

以下术语代表描述某种疾病的一组相关事件，而不是单一事件：

a. 疲劳包括疲劳、难受。

b. 水肿包括面部水肿、全身性水肿、局部肿胀、水肿、生殖器水肿、外周水肿、眼眶周围水肿、外周肿胀、阴囊水肿、肿胀。

c. 低丙种球蛋白血症包括低丙种球蛋白血症、血免疫球蛋白G降低。

d. 运动功能障碍包括肌肉痉挛、肌无力。
e. 肢体疼痛包括疼痛、肢体疼痛。
f. 脑病包括认知障碍、意识模糊状态、意识水平下降、注意障碍、脑病、睡眠过多、白质脑病、记忆受损、精神状态改变、偏执、嗜睡、昏迷、中毒性脑病、CAR-T细胞相关脑病综合征。
g. 头痛包括头痛、头部不适、鼻窦性头痛。
h. 头晕包括焦虑、头晕、妄想、定向力障碍、幻觉、应激、精神错乱、躁动。
i. 低血压包括低血压、直立性低血压、舒张期低血压。
j. 血栓包括中心静脉血栓、深静脉血栓、栓塞、静脉栓塞、肠系膜静脉血栓、肺栓塞、脾梗死、脾静脉血栓、锁骨下静脉血栓、装置内血栓。
k. 缺氧包括缺氧、氧饱和度下降。
l. 咳嗽包括咳嗽、咳痰、上气道咳嗽综合征。
m. 呼吸困难包括急性呼吸衰竭、呼吸困难、端坐呼吸、呼吸窘迫。
n. 心动过速包括心动过速、窦性心动过速。
o. 心律失常包括心律失常、房颤、心房扑动、房室传导阻滞、右束支传导阻滞、心电图QT间期延长、期外收缩、心律不齐、室上性期外收缩、室上性心动过速、室性心律失常、室性心动过速。
p. 细菌感染包括细菌感染性疾病、衣原体感染性疾病。
q. 肾功能不全包括急性肾损伤、血肌酐升高、肾功能损害。

ZUMA-7 临床研究

在 ZUMA-7 中评价了 Axicabtagene Ciloleucel 的安全性，ZUMA-7 是一项原发性难治性 LBCL 或 LBCL 首次复发患者接受 Axicabtagene Ciloleucel（N = 170）或标准治疗（N = 168）的随机、开放性、多中心研究。患者尚未接受复发或难治性淋巴瘤治疗，是自体造血干细胞移植的潜在候选人。该试验排除了未被视为移植候选人的患者或存在中枢神经系统（CNS）疾病（如惊厥发作或脑血管缺血）病史、严重或无法控制的感染、或患有自身免疫性疾病需要系统性免疫抑制治疗的患者。研究要求 ANC ≥ 1000/mm^3，血小板计数≥ 75,000/mm^3，肌酐清除率≥ 60 ml/min，AST/ALT ≤ 2.5 × ULN，总胆红素≤ 1.5mg/dL。

接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的安全性人群的中位年龄为 59 岁（范围：21-80 岁）；62%为男性。54%患者的基线美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分为 0，46%患者为 1。

Axicabtagene Ciloleucel 最常见的非实验室不良反应（发生率≥20%）包括发热、CRS、疲劳、低血压、脑病、心动过速、腹泻、头痛、恶心、骨骼肌肉疼痛、发热性中性粒细胞减少症、寒战、咳嗽、未指明病原的感染、震颤、食欲减退、头晕、水肿、缺氧、失语、腹痛、便秘。50%的患者发生严重不良反应。最常见的严重不良反应（>5%）包括 CRS、发热、脑病、低血压、未指明病原的感染和感染性肺炎。2%的患者发生致死性不良反应。

最常见的（≥10%）≥3 级非实验室不良反应包括发热性中性粒细胞减少症、脑病和低血压。

67%（112/168）的患者在输注 Axicabtagene Ciloleucel 后接受了托珠单抗治疗。

表 2. ZUMA-7 中至少≥10%接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的患者发生的不良反应

系统器官分类 首选术语	Axicabtagene Ciloleucel（N = 170）	
	所有等级（%）	≥3 级（%）
血液及淋巴系统疾病		
中性粒细胞减少症	44	43
贫血	42	30
发热性中性粒细胞减少症[##]	31	31
血小板减少症	13	8
心脏器官疾病		
心动过速[a]	43	2
心律失常[b]	14	3
胃肠系统疾病		
腹泻[c]	42	3
恶心	41	2
腹痛[d]	20	4
便秘	20	0
呕吐	19	0
口干	9	0
全身性疾病及给药部位各种反应		
发热[e]	93	9
疲劳[f]	52	6
寒战	28	1
水肿[g]	24	1
难受	10	0
乏力	8	0
免疫系统疾病		
细胞因子释放综合征	92	6
低丙种球蛋白血症	11	0
感染与侵袭类疾病		
未指明病原的感染	26	8
病毒感染	15	4
细菌性感染	10	5
真菌感染	10	1
各类检查[#]		
白细胞减少	100	95
中性粒细胞计数下降	98	94
淋巴细胞计数下降	94	94
血红蛋白降低	91	40
血小板下降	81	26
钠减少	72	12
血葡萄糖升高	69	11
丙氨酸氨基转氨酶升高	62	6
天冬氨酸氨基转氨酶升高	54	6
代谢及营养类疾病		
低磷血症	26	18
低钾血症	26	6
食欲减退	25	4
高血糖症	16	4

系统器官分类 首选术语	Axicabtagene Ciloleucel（N = 170）	
	所有等级（%）	≥3 级（%）
低钙血症	16	1
低白蛋白血症	13	1
低钠血症	12	6
低镁血症	12	1
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		
骨骼肌肉疼痛 [h]	39	1
运动功能障碍 [i]	15	4
各类神经系统疾病		
脑病 [j]	47	18
头痛 [k]	41	3
震颤	26	1
头晕 [l]	25	4
失语	21	7
周围神经病 [m]	11	2
精神病类		
失眠 [n]	13	0
谵妄 [o]	12	4
肾脏及泌尿系统疾病		
肾功能不全 [p]	11	2
呼吸系统、胸及纵隔疾病		
咳嗽 [q]	27	1
缺氧	22	9
皮肤及皮下组织类疾病		
皮疹 [r]	17	1
血管性疾病		
低血压 [s]	47	11

#各类检查：每个值的计算基于可评估的受试者数量，定义为对特定分析物具有基线等级和至少一个基线后等级的受试者数量，而不是固定的分母。
##发热性中性粒细胞减少症：该计算基于 FDA 对发热且中性粒细胞减少≥3 级且无重叠感染的受试者和发热且中性粒细胞减少≥3 级且有重叠感染的受试者的手动判定。

以下事件也计入 CRS 发生率：凝血障碍、心动过速、心律失常、心力衰竭、腹泻、恶心、呕吐、发热、疲乏、寒战、水肿、食欲减退、骨骼肌肉疼痛、头痛、震颤、头晕、肾功能不全、咳嗽、缺氧、呼吸困难、胸腔积液、呼吸衰竭、皮疹、低血压和高血压。

a. 心动过速包括心动过速、窦性心动过速。
b. 心律失常包括心律失常、房颤、心动过缓、心电图 QT 间期延长、期外收缩、窦性心动过缓、室上性期外收缩、室上性心动过速、室性期外收缩、室性心动过速。
c. 腹泻包括腹泻、结肠炎。
d. 腹痛包括腹痛、腹部不适、下腹痛、上腹痛、消化不良。
e. 发热包括发热。
f. 疲劳包括疲劳、乏力、难受。
g. 水肿包括水肿、面部水肿、液体超负荷、全身性水肿、血容量过多、局部水肿、生殖器水肿、外周水肿、眼眶周围水肿、外周肿胀、肺水肿。
h. 骨骼肌肉疼痛包括骨骼肌肉疼痛、关节痛、关节炎、背痛、骨痛、腰肋疼痛、腹股沟疼痛、胸部肌肉骨骼疼痛、肌痛、颈痛、非心源性胸痛、肢体疼痛。
i. 运动功能障碍包括肌肉不自主收缩、肌肉痉挛、肌肉抽搐和肌无力。
j. 脑病包括脑病、意识状态改变、失忆症、运用失能、思想迟钝、认知障碍、意识模糊状态、意识水平下降、注意障碍、构音不良、书写困难、运动困难、困倦、意识丧失、记忆受损、精神损害、精神状态改变、代谢性脑病、言语缓慢、嗜睡、中毒性脑病。
k. 头痛包括头痛和紧张性头痛。
l. 头晕包括头晕、体位性头晕、晕厥前期、晕厥和眩晕。

m. 周围神经病包括感觉减退、腰椎神经根病、周围神经病、异常感觉、腓总神经麻痹、坐骨神经痛。
n. 失眠包括失眠和睡眠缺乏。
o. 谵妄包括谵妄、激越、妄想、定向力障碍、幻觉、易激惹、躁动。
p. 肾功能不全包括急性肾损伤、血肌酐升高、慢性肾脏疾病。
q. 咳嗽包括咳嗽、咳痰、上气道咳嗽综合征。
r. 皮疹包括皮疹、皮炎、过敏性皮炎、大疱性皮炎、药疹、红斑、瘙痒、斑状皮疹、斑丘疹、瘙痒性皮疹和荨麻疹。
s. 低血压包括低血压、毛细血管渗漏综合征、直立性低血压。

其他发生率低于 10%的具有临床意义的不良反应包括：

- *血液及淋巴系统疾病：*凝血障碍（9%）
- *心脏器官疾病：*心力衰竭（1%）
- *眼器官疾病：*视觉损害（7%）
- *感染及侵染类疾病：*感染性肺炎（8%），脓毒症（4%）
- *各类神经系统疾病：*共济失调（6%）、惊厥发作（3%）、肌阵挛（2%）、面部瘫痪（2%）和轻瘫（2%）
- *呼吸系统、胸及纵隔疾病：*呼吸困难（8%）、胸腔积液（6%）、呼吸衰竭（2%）
- *血管性疾病：*高血压（9%）、血栓形成（8%）

特殊关注的不良反应 AESI

细胞因子释放综合征（CRS）

使用 Axicabtagene Ciloleucel 治疗后，可能发生致命或危及生命的 CRS 反应。90%（381/424）接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的非霍奇金淋巴瘤（NHL）患者发生了 CRS，其中 8%为≥3 级 CRS（Lee 分级标准）。大 B 细胞淋巴瘤（LBCL）患者中 93%（258/278）发生 CRS，其中≥3 级 CRS 占 9%。在接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗后死亡的 LBCL 患者中，有 4 例患者死亡时 CRS 事件仍在持续。ZUMA-1 研究中的 LBCL 患者，CRS 发生的中位时间为输注后 2 天（范围：1 至 12 天），CRS 的中位持续时间为 7 天（范围：2 至 58 天）。ZUMA-7 研究中的 LBCL 患者，CRS 发生的中位时间为输注后 3 天（范围：1 至 10 天），CRS 的中位持续时间为 7 天（范围：2 至 43 天）。

ZUMA-5 研究中惰性非霍奇金淋巴瘤（iNHL）患者有 84%（123/146）发生 CRS，其中≥3 级 CRS 为 8%。在接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗后死亡的 iNHL 患者中，1 例患者死亡时 CRS 事件仍在持续。iNHL 患者 CRS 发生的中位时间为 4 天（范围：1 至 20 天），CRS 的中位持续时间为 6 天（范围：1 至 27 天）。

综合所有患者数据，CRS 的主要表现（≥10%）包括发热（85%）、低血压（40%）、心动过速（32%）、寒战（20%）、缺氧（22%）、头痛（15%）和疲劳（12%）。可能与 CRS 相关的严重事件包括心律失常（包括房颤和室性心动过速）、肾功能不全、心力衰竭、呼吸衰竭、心脏停搏、毛细血管渗漏综合征、多器官衰竭和嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症/巨噬细胞活化综合征（HLH/MAS）。

ZUMA-1 后续的第一个安全性管理队列中， 41 例复发或难治性 LBCL 患者接受

Axicabtagene Ciloleucel 治疗。在持续存在 1 级事件而早期接受托珠单抗和/或皮质类固醇给药（表 3）的受试者中，CRS 发生率为 93%（38/41），其中 3 级 CRS 发生率为 2%（1/41），无受试者出现 4 级或 5 级事件。CRS 发生的中位时间为 2 天（范围：1 至 8 天），CRS 的中位持续时间为 7 天（范围：2 至 16 天）。

ZUMA-1 后续的第二个安全性管理队列中， 40 例复发或难治性 LBCL 患者接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗。在接受预防性皮质类固醇（第 0 天 Axicabtagene Ciloleucel 输注前、第 1 天和第 2 天）并且在持续存在 1 级事件而早期给予托珠单抗和/或皮质类固醇（表 3）的受试者中，CRS 发生率为 80%（32/40），无受试者出现 3 级或以上 CRS。CRS 发生的中位时间为 5 天（范围：1 至 15 天），CRS 的中位持续时间为 4 天（范围：1 至 11 天）。尽管相关机制尚无明确的解释，但在患者存在个体化合并症以及可能发生 4 级 CRS 和持续神经系统毒性的风险的情况下，应综合考虑糖皮质激素预防性治疗的风险及获益。

中国临床研究中，接受本品治疗后，CRS 发生率为 100%，除 1 例患者（4%）发生 3 级 CRS 外，其余均为 1 或 2 级（Lee 2014 分级标准），有 1 例患者在死亡时 CRS 仍未恢复。CRS 发生的中位时间为 1.5 天（范围：1 至 7 天），CRS 的中位持续时间为 11.5 天（范围：6 至 58 天）。CRS 的主要表现（>10%）包括：发热（100%）、低血压（42%）、心率升高（33%）、乏力（25%）、肌痛（25%）、腹泻（21%）、头痛（17%）、心力衰竭（17%）和肝功能异常（13%）。

CRS 的监测和管理见【注意事项】。

神经系统毒性

使用 Axicabtagene Ciloleucel 治疗后，可能发生致命或危及生命的神经系统毒性（包括 ICANS）。接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的 NHL 患者中，有 78%（332/424）发生了神经系统毒性，其中≥3 级的占 25%。

ZUMA-1 研究中 87%（94/108）的 LBCL 患者发生了神经系统毒性，其中≥3 级的占 31%，ZUMA-7 研究中 74%（126/170）的患者发生了神经系统毒性，其中≥3 级的占 25%。ZUMA-1 中 LBCL 患者神经系统毒性发生的中位时间为 4 天（范围：1 至 43 天），神经系统毒性的中位持续时间为 17 天。ZUMA-7 中 LBCL 患者神经系统毒性的中位发生时间为 5 天（范围：1 至 133 天），中位持续时间为 14.5 天。77%（112/146）的 iNHL 患者发生神经系统毒性，其中≥3 级占 21%。神经系统毒性发生的中位时间为 6 天（范围：1 至 79 天），神经系统毒性中位持续时间为 16 天。LBCL 患者中 98%的神经系统毒性和 iNHL 患者中 99%的神经系统毒性发生在 Axicabtagene Ciloleucel 输注后的 8 周内，其中 87%的 LBCL 患者和 74%的 iNHL 患者在 Axicabtagene Ciloleucel 输注后的 7 天内发生。

综合所有患者数据，最常见的神经系统毒性（≥10%）包括脑病（51%）、头痛（43%）、震颤（29%）、头晕（21%）、失语（18%）、谵妄（15%）和失眠（11%）。脑

病持续时间最长达173天。Axicabtagene Ciloleucel还可导致包括失语、白质脑病、构音不良、困倦和惊厥发作在内的严重事件。也曾有使用 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的患者发生致死性和严重脑水肿和脑病（包括迟发性脑病）。

ZUMA-1 后续的第一个安全性管理队列， 在持续发生 1 级事件时接受托珠单抗和/或皮质类固醇给药（表 4）的受试者中，神经系统毒性发生率为 78%（32/41），3 级神经系统毒性发生率为 20%（8/41），无患者出现 4 级或 5 级事件。神经系统毒性发生的中位时间为 6 天（范围：1 至 93 天），中位持续时间为 8 天（范围：1 至 144 天）。ZUMA-1 后续的第二个安全性管理队列，接受预防性皮质类固醇并且在持续发生 1 级事件时早期给予托珠单抗和/或皮质类固醇的受试者中，神经系统毒性发生率为 83%（33/40），13%（5/40）的受试者出现 3 级或以上神经系统事件，其中 2 例发生 4 级神经系统毒性事件，另有 1 例受试者从 1 级发展为 5 级神经系统事件。神经系统毒性发生的中位时间为 6 天（范围：1 至 274 天），中位持续时间为 12 天（范围：1 至 190 天）。预防性地使用皮质类固醇治疗 CRS 和神经系统毒性可能会导致更高级别的神经系统毒性或延长神经系统毒性持续时间，延迟 CRS 的发生时间及减少 CRS 持续时间。

中国临床研究中，接受本品治疗后，42%（10/24）患者发生神经系统毒性，8%（2/24）患者发生 3 级或以上神经系统毒性，有 1 例患者在死亡时神经系统毒性仍未恢复。神经系统毒性发生的中位时间为 7 天（范围：6 至 15 天），中位持续时间为 11.5 天（范围： 2 至 24 天）。最常见的神经系统毒性（>10%）为震颤。

神经系统毒性的监测和管理见【注意事项】。

严重感染

患者接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗后，可能会发生严重或危及生命的感染。46%的 NHL 患者发生感染（所有级别）；17%的患者发生≥3 级的感染，其中未指明病原体的感染占 12%，细菌感染占 5%，病毒感染占 3%，真菌感染占 1%。

中国临床研究中，21%（5/24）的患者发生感染，包括 1 例 4 级脓毒症。

严重感染的监测和管理见【注意事项】。

延迟的血细胞减少症

清淋预处理化疗后及输注 Axicabtagene Ciloleucel 后，可能会发生现持续数周的血细胞减少。39%的 NHL 患者在 Axicabtagene Ciloleucel 输注后 30 天时仍存在未缓解的 3 级或以上的血细胞减少，包括中性粒细胞减少症（33%）、血小板减少症（13%）和贫血（8%）。

中国临床研究中，33%（8/24）的患者在本品输注后 28 天时仍存在未缓解的 3 级或以上的血细胞减少，包括血小板减少症（21%）、中性粒细胞减少症（13%）和贫血（17%）。

血细胞减少症的监测和管理见【注意事项】。

低丙种球蛋白血症

接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的患者可能发生 B 细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症。14%的 NHL 患者报告了低丙种球蛋白血症不良反应。

中国临床研究中有 13 例患者（54%）曾输注过丙种球蛋白。

低丙种球蛋白血症的监测和管理见【注意事项】。

免疫原性

Axicabtagene Ciloleucel 具有诱导抗产品抗体产生的可能性。使用酶联免疫吸附法（ELISA）能检测与 FMC63（抗 CD19 CAR 的起始抗体）结合的抗体，来评估 Axicabtagene Ciloleucel 的免疫原性。ZUMA-7 和 ZUMA-1 中 11 例患者（4%）给药前基线抗 FMC63 抗体检测结果为阳性，ZUMA-7 中 1 例患者（1%）的基线检测结果为阴性，但在 Axicabtagene Ciloleucel 给药后 ELISA 筛选时检测结果为阳性。在 ZUMA-5 中，19 例患者（13%）在基线时抗体检测结果为阳性，3 例（2%）基线时抗体检测结果为阴性的患者在 Axicabtagene Ciloleucel 给药后 ELIS A 筛选时检测结果为阳性。使用 CAR 细胞外部分（ScFv、 铰链和连接子）进行的确证性细胞试验结果表明，所有接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗且 ELISA 筛选结果为阳性的患者，在所有检测时间点均为抗体阴性。但没有证据表明 Axicabtagene Ciloleucel 在这些患者中的初始扩增动力学和持久性，或有效性和安全性发生改变。在中国临床研究中有 21%的患者（5/24）在研究过程中检测到血清中存在抗 FMC63 抗体，均未发生 FKC876 输注相关反应或过敏反应，也未发生自身免疫性疾病。

上市后用药经验

在批准后 Axicabtagene Ciloleucel 用药期间发现了以下不良反应。由于此类反应为自发报告，且样本量无法确定，因此可能无法准确估计发生率或确定与药物暴露量的因果关系。

各类神经系统疾病

脊髓水肿、脊髓炎、四肢瘫痪、吞咽困难和癫痫持续状态。

【禁忌】

对活性成分或任何辅料有超敏者禁用。

【注意事项】

一般注意事项

鉴于本品治疗相关风险，如果存在以下情况患者需延迟输注：

- 之前化疗导致的严重不良反应尚未恢复（尤其是肺部反应、心脏反应或低血压）。

- 未控制的活动性感染。
- 活动性移植物抗宿主病（GVHD）。

接受本品治疗后不应献血，不应捐献器官、组织或细胞用于移植。

本品仅限于自体使用，在任何情况下均不能给其他患者使用。输注本品前，患者身份信息必须与本品产品袋和冻存盒上的患者标识相匹配。如果不匹配，不能输注本品。

伴随疾病

活动性中枢神经系统疾病或肾功能不全、肝功能、肺功能不全或心功能不全的患者可能更容易受到上述不良反应后果的影响，需特别关注。

原发性中枢神经系统（CNS）淋巴瘤

尚无在原发性 CNS 淋巴瘤患者中使用本品的经验，无法在该人群中确定本品的风险/获益。

细胞因子释放综合征（CRS）

使用本品治疗后，可能发生致命或危及生命的细胞因子释放综合症（CRS），详见【不良反应】。输注本品之前，确保已备好至少 2 个剂量的托珠单抗。输注后，患者需要在获得本品上市许可持有人评估培训后的医疗机构中至少住院 10 日，且每日监测 CRS 的症状和体征。输注后需要监测患者 CRS 的症状或体征 4 周。建议患者一旦出现 CRS 的症状或体征，立即就医。一旦出现 CRS，参照指南给予支持治疗、托珠单抗治疗或托珠单抗联合皮质类固醇激素治疗。

已知 CRS 与终末器官功能障碍（例如，肝、肾、心和肺）相关。此外，在 CRS 的情况下，可能会发生基础器官病理学的恶化。具有重大医学意义的心功能不全的患者应按照重症监护标准进行管理，例如应考虑采用超声心动图等措施。

CRS 的诊断需要排除全身炎症反应的其他原因（包括感染）。一旦发生发热性中性粒细胞减少症，应评估感染并使用广谱抗生素、补液及其他支持治疗。

应考虑在重度或无缓解 CRS 患者中评价噬血性淋巴组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征（HLH/MAS）。

在给予托珠单抗和皮质类固醇后，本品继续扩增并持续存在。不推荐使用肿瘤坏死因子（TNF）拮抗剂治疗本品相关 CRS。

细胞因子释放综合征（CRS）的管理

根据临床表现确定是否存在 CRS。评估和治疗其他引起发热、缺氧和低血压的原因。如果怀疑存在 CRS，则按照表 3 中的建议进行处理。如患者发生 2 级或以上 CRS（如对补液治疗无反应的低血压或需要吸氧的缺氧），应进行持续的心电监护和血氧饱和度监测。如患者发生严重 CRS，需要考虑进行超声心动图以评估心脏功能。对于严

重或危及生命的 CRS，需要考虑重症监护支持治疗。

表 3. CRS 分级以及处理建议

CRS 分级 [a]	托珠单抗	皮质类固醇 [e]
1 级 无危及生命的症状，仅需对症治疗（如发热、恶心、疲乏、头痛、肌肉痛、难受等）	如果 24 小时后症状（例如发热）未改善，则考虑按 2 级处理。	如果 3 天后症状未改善，则静脉给予 1 剂地塞米松 10 mg。
2 级 症状需要中等干预，并且干预后有缓解。 需要吸氧，吸入氧浓度<40%，或低血压，补液治疗或低剂量应用一种血管加压药物后有缓解，或 2 级器官毒性。[b]	静脉给予托珠单抗 [c] 8 mg/kg，给药时间不短于 1 小时（不超过 800 mg）。 如在首剂量后 CRS 的症状无临床改善，必要时每 8 小时重复使用托珠单抗。 24 小时内最多用 3 剂托珠单抗；总共不超过 4 剂。 如果症状改善，则终止托珠单抗治疗。	静脉给予地塞米松 10 mg，每日 1 次。 如果症状改善，则如上所述按 1 级进行管理，并继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要迅速逐渐减量。 如果症状未改善，则按以下适当级别进行管理。
3 级 症状需要强干预，并且干预后有缓解。 需要吸氧，吸入氧浓度≥40%，或低血压，需要大剂量或多种血管加压药物，或 3 级器官毒性或 4 级转氨酶升高。	参照 2 级 CRS 进行处理。 如果症状改善，按上述适当级别进行管理。	静脉给予地塞米松 10 mg，每日 3 次。 如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要迅速逐渐减量。 如果症状未改善，则按 4 级 CRS 进行管理。
4 级 危及生命的症状。 需要呼吸机支持、连续性静脉-静脉血液透析（CVVHD）或 4 级器官毒性（除外转氨酶升高）。	参照 2 级 CRS 进行处理。 如果症状改善，按上述适当级别进行管理。	静脉给予甲泼尼龙 1000 mg，每日 1 次，持续 3 天。 如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要逐渐减量。 如果症状未改善，考虑甲泼尼龙 1000 mg，每日 2-3 次或替代治疗。[d]

a. Lee et al. 2014.
b. 关于神经系统毒性的处理参见表 4。
c. 详见托珠单抗处方信息。
d. 替代治疗包括（但不限于）：阿那白滞素、司妥昔单抗、芦可替尼、环磷酰胺、IVIG 和 ATG。
e. 暂不推荐预防性系统性使用皮质类固醇激素。

神经系统毒性

使用本品治疗后，可能发生致命或危及生命的神经系统毒性，详见【不良反应】。有中枢神经系统疾病（如惊厥发作或脑血管缺血）病史患者的风险可能增加。输注后，患者需要在获得资质确认的医疗机构中至少住院 10 天，且每日监测神经系统症状和体征。输注后，需要监测患者的神经系统症状和体征 4 周，并及时治疗。

神经系统毒性的管理

监测患者的神经系统毒性/免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS）的症状和体征（表 4），排除其他引起神经系统症状的原因。患者发生 2 级或以上神经系统毒性/ICANS 时，需要持续心电监护和血氧饱和度监测。患者发生严重或危及生命的神经系统毒性时需要重症监护支持治疗。对于任何级别的神经系统毒性，考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作。神经系统毒性分级以及处理建议见表 4。

表 4. 神经系统毒性分级及处理建议 [c]

分级评估 [a]	并发 CRS	未并发 CRS
1 级	参照表 3 中托珠单抗给药治疗 1 级 CRS。 此外，静脉给予 1 剂地塞米松 10 mg。 如果 2 天后症状未改善，则重复静脉给予地塞米松 10 mg。	静脉给予 1 剂地塞米松 10 mg。 如果 2 天后症状未改善，则重复静脉给予地塞米松 10 mg。
	考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作。	
2 级	参照表 3 中托珠单抗给药治疗 2 级 CRS。 此外，静脉给予地塞米松 10 mg，每日 4 次。 如果症状改善，继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要迅速逐渐减量。 如果症状未改善，则按以下适当级别进行管理。	静脉给予地塞米松 10 mg，每日 4 次。 如果症状改善，继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要迅速逐渐减量。 如果症状未改善，则按以下适当级别进行管理。
	考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作。	
3 级	参照表 3 中托珠单抗给药治疗 2 级 CRS。 此外，静脉给予甲泼尼龙 1000 mg，每日 1 次。 如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要逐渐减量。 如果症状未改善，则按 4 级进行治疗。	静脉给予甲泼尼龙 1000 mg，每日 1 次。 如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要逐渐减量。 如果症状未改善，则按 4 级进行治疗。

	考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作。	
4 级	参照表 3 中托珠单抗给药治疗 2 级 CRS。 此外，静脉给予甲泼尼龙 1000 mg，每日 2 次。 如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要逐渐减量。 如果症状未改善，考虑静脉给予甲泼尼龙 1000 mg，每日 3 次或替代疗法[b]。	静脉给予甲泼尼龙 1000 mg，每日 2 次。 如果症状改善，则按上述适当级别进行管理，并继续使用皮质类固醇，直至严重程度为 1 级或以下，然后根据临床需要逐渐减量。 如果症状未改善，考虑静脉给予甲泼尼龙 1000 mg，每日 3 次或替代疗法[b]。
	考虑使用左乙拉西坦预防癫痫发作。	

a. 严重程度基于不良事件通用术语标准。
b. 替代治疗包括（但不限于）：阿那白滞素、司妥昔单抗、芦可替尼、环磷酰胺、IVIG 和 ATG。
c. 暂不推荐预防性系统性使用皮质类固醇激素。

严重感染

输注本品后患者可发生严重或危及生命的感染，详见【不良反应】。伴有临床意义的活动性系统感染的患者，不应使用本品。本品输注前后须监测患者感染的症状和体征，并进行适当治疗。参照相关指南或医疗机构的诊疗常规预防性使用抗菌药物。

36%的 NHL 患者在 Axicabtagene Ciloleucel 输注后观察到发热性中性粒细胞减少，并可能并发于 CRS。一旦发生发热性中性粒细胞减少，应评估感染情况并使用广谱抗生素、补液及其他支持治疗。

在免疫抑制患者（包括接受 Axicabtagene Ciloleuce 治疗的患者）中，报告了危及生命和致死性机会性感染，包括播散性真菌感染（例如念珠菌性脓毒症和各种曲霉菌感染）和病毒再激活（例如，人疱疹病毒-6[HHV-6]脑炎和 JC 病毒进行性多灶性脑白质病[PML]）。在发生神经系统事件的免疫抑制患者中应考虑 HHV-6 脑炎和 PML 的可能性，并进行适当的诊断评估。

乙肝病毒再激活

应用靶向 B 细胞的药物治疗时，患者可发生乙型肝炎病毒（HBV）再激活，部分病例可发生暴发性肝炎、肝功能衰竭和死亡。在采集细胞用于生产阿基仑赛注射液之前，应按照相关临床指南对 HBV、HCV 和 HIV 进行筛查。

血细胞减少症

清淋巴细胞性化疗及本品输注后，患者可能会出现数周血细胞减少，详见【不良反应】。本品输注后应监测血细胞计数。

低丙种球蛋白血症

接受本品治疗的患者可发生 B 细胞再生障碍和低丙种球蛋白血症，详见【不良反

应】。本品治疗后应监测免疫球蛋白水平，采取预防感染措施；可预防性使用抗生素及进行免疫球蛋白替代治疗以防感染复发。

活病毒疫苗

尚未研究本品治疗期间或之后接种活病毒疫苗的安全性。在开始淋巴细胞清除预处理前至少6周内、本品治疗期间直至治疗后免疫恢复前均不建议使用活病毒疫苗进行免疫接种。

超敏反应

输注本品可能会发生过敏反应。严重过敏反应包括全身过敏反应，可能是由于本品内的二甲基亚砜（DMSO）或残留的庆大霉素所致。

继发性恶性肿瘤

患者使用本品治疗后可能发生继发性恶性肿瘤。需要终身监测继发性恶性肿瘤。一旦发现继发性 T 细胞相关恶性肿瘤，请联系复星凯特，以获取进行相关样本采集及检测的指导。

肿瘤溶解综合征（TLS）

偶尔观察到 TLS，甚至可能是严重 TLS。为了降低 TLS 风险，尿酸升高或高肿瘤负荷的患者需在本品输注前接受别嘌呤醇或其他预防性治疗。应监测 TLS 的症状和体征，如发生相关事件需要参照标准指南进行处理。

对驾驶和使用器械能力的影响

本品对驾驶和操作器械的能力有重大影响。由于可能发生神经系统事件（包括精神状态改变或惊厥发作），患者应避免驾驶或操作重型或有潜在危险机器，直至输注后至少 8 周或直至神经系统不良反应消退。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

育龄期女性

育龄期女性在接受本品治疗前，需核实其妊娠状态。

避孕措施

需要使用氟达拉滨和环磷酰胺进行清淋巴细胞化疗的患者，请参阅氟达拉滨和环磷酰胺的处方信息，以了解关于患者避孕的相关信息。由于没有充足的暴露数据，无法提供关于使用本品治疗后避孕持续时间的建议。

妊娠期

目前尚无在妊娠期女性患者中使用本品的数据。没有对本品进行动物生殖和发育

毒性研究，因此无法评估妊娠期女性使用是否会对胎儿产生危害。本品是否能转移给胎儿也尚未知。基于作用机制，如果转导的细胞穿过胎盘，则可能对胎儿产生毒性，包括 B 淋巴细胞减少。因此，本品不推荐应用于妊娠期女性，而且本品治疗后，一旦发生妊娠需要与主治医师进行讨论。

哺乳期

目前尚不清楚本品是否会经人乳分泌。应告知哺乳期女性，本品对接受哺乳的婴儿存在潜在的风险。

生育力

目前尚无关于本品对于生育力影响的临床数据。动物实验中，没有评估本品对于男性和女性生育力的影响。

【儿童用药】

在儿童或 18 岁以下青少年患者中尚未建立本品的安全性和有效性。

【老年用药】

本品在 ZUMA-1 临床试验、ZUMA-7 临床试验、中国临床试验及上市后的使用中包括了老年患者，所以老年用药没有年龄上限也不需要调整剂量。

【药物相互作用】

暂无相关研究内容。

【药物滥用和药物依赖】

暂无相关研究内容。

【药物过量】

暂无相关研究内容。

【临床药理】

药效学

ZUMA-1 临床试验中输注 Axicabtagene Ciloleucel 后，通过检测 4 周内血清中细胞因子、趋化因子和其他分子的浓度变化值来评估药效学反应。分析的细胞因子和趋化因子例如 IL-6、IL-8、IL-10、IL-15、TNFα、IFN-γ 和 sIL2Rα 等，这些生物标志物在 Axicabtagene Ciloleucel 输注后 14 天内达到峰值，通常在输注后 28 天内恢复到基线水

平。

由于抗CD19 CAR-T细胞的靶向效应，预计B细胞再生障碍会持续存在一段时间。ZUMA-1临床试验中，45%的患者在基线时，外周血中未检测到B细胞；大多数患者在第 3 个月（80%）和第 6 个月（78%）时，外周血中未检测到 B 细胞；在第 24 个月时仍处于持续缓解的可评估患者中，75%的患者可检测到 B 细胞。

阿基仑赛注射液在中国患者体内的药代动力学研究评估了 24 例患者血清中 16 种关键分析物的变化，包括 IL-15、IL-6、TNF-α、IL-1ra、IL-10、IL-2、IL-2Rα、GM-CSF、颗粒酶 B、IFN-γ、CRP、Ferritin、IL-8、MCP-1、IP-10 和 VCAM-1。多种血清分析物的浓度在本品输注之后升高，一般在 14 天内达到峰值，并且通常在输注后 4 周至 3 个月恢复到基线水平。中国患者的 B 细胞再生障碍情况如下：白细胞单采前 57%的患者未检测到 B 细胞；本品输注前 59%的患者未检测到 B 细胞；输注 7 天及 2 周后，分别有 83%及 100%的患者未检测到 B 细胞。随访 3 个月和 6 个月时，分别有 40%和 83%的患者外周血标本中检测到 B 细胞恢复；数据截止时，2 例随访超过 12 个月的患者均在外周血中检测到 B 细胞的恢复。

ZUMA-7 临床试验中，细胞因子、趋化因子和其他分子的浓度变化值与 ZUMA-1 基本一致，在 ZUMA-7 研究中 24 个月时持续缓解的 LBCL 患者中，61 例可评价患者中有 21 例（34%）在基线时未检测到 B 细胞，大多数患者在第 3 个月（43/69 例可评价患者[62%]）和第 6 个月（8/13 例可评价患者[62%]）未检测到 B 细胞。第 24 个月时，24 例可评价患者中有 20 例（83%）可检测到 B 细胞。

药代动力学

ZUMA-1 试验输注 Axicabtagene Ciloleucel 后，抗 CD19 CAR-T 细胞起初表现出快速扩增，随后逐渐下降，至 3 个月时接近基线水平。抗 CD19 CAR-T 细胞的峰值水平出现在 Axicabtagene Ciloleucel 输注后的 7~14 天。年龄（范围：23-76 岁）和性别对 Axicabtagene Ciloleucel 的 AUC_{0-28} 和 C_{max} 没有显著影响。

外周血中抗 CD19 CAR-T 细胞的数量与客观缓解（完全缓解或部分缓解）呈正相关。与无缓解者相比，获得缓解的患者（n=73）体内抗 CD19 CAR-T 细胞 C_{max} 中位水平更高（43.6 个细胞/μL vs. 21.2 个细胞/μL），为无缓解患者的 205%。获得缓解患者中位 AUC_{0-28} 为无缓解者的 251%（557.1 天×细胞/μL vs. 222.0 天×细胞/μL）。

部分患者需要托珠单抗和皮质类固醇激素治疗 CRS 和神经系统毒性。通过检测 AUC_{0-28} 和 C_{max} 发现，应用托珠单抗患者（n=44）的 AUC_{0-28} 和 C_{max} 分别为未应用托珠单抗患者（n=57）的 262%和 232%。类似地，应用皮质类固醇激素患者（n=26）的 AUC_{0-28} 和 C_{max} 分别为未应用皮质类固醇激素患者（n = 75）的 217%和 155%

阿基仑赛注射液在中国患者体内的整体药代动力学趋势与 ZUMA-1 研究相似。外周血中抗 CD19 CAR-T 细胞的中位达峰时间为输注后第 8 天（范围：7~29 天），中位 C_{max} 为 129.1 个细胞/μL，中位 AUC_{0-28} 为 820.3 天×细胞/μL。未获得客观缓解的患者的

C_{max} 和 AUC_{0-28} 整体略低于获得客观缓解的患者，而获得 PR 和 CR 的患者的 C_{max} 和 AUC_{0-28} 未显示出显著差异。

在 ZUMA-7 研究的 LBCL 患者（n=162 例可评价患者）中，血中抗 CD19 CAR T 细胞的数量与客观缓解[完全缓解（CR）或部分缓解（PR）]呈正相关。与无缓解者相比，缓解者（n=142）的中位抗 CD19 CAR-T 细胞 C_{max} 水平更高（28.9 细胞/μL vs 10.5 细胞/μL），为无缓解患者（n=20）的 275%。缓解者（n=142）的中位 AUC_{0-28} 为无缓解者（n=20）的 418%（292.9 天×细胞/μL vs 70.1 天×细胞/μL）。

未进行本品的肝肾损害研究。

遗传药理学

暂无相关研究内容。

【临床试验】

二线及以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤：ZUMA-1 临床试验

一项单臂、开放性、多中心Ⅰ/Ⅱ期临床试验，在总共 108 例患者中评估单次输注 Axicabtagene Ciloleucel 对复发或难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤成年患者的疗效和安全性。符合条件的患者需对最近的治疗难治或在自体造血干细胞移植（HSCT）后 1 年内复发。该研究排除了先前接受过同种异体 HSCT，有中枢神经系统淋巴瘤病史，ECOG 体能状态评分为 2 分或以上，绝对淋巴细胞计数小于 100/μL，肌酐清除率小于 60mL/min，肝转氨酶大于 2.5 倍正常上限，心脏射血分数低于 50%，或伴活动性严重感染的患者。

疗效评估基于Ⅱ期临床试验的 101 例患者，其组织病理类型（根据 2008WHO 分类）包括：DLBCL（N=77），原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤（N=8），滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL（N=16）。按照 2016WHO 分类，ZUMA-1 中的 DLBCL 患者包括 DLBCL NOS，其他 DLBCL 亚型和高级别 B 细胞淋巴瘤（HGBCL）。47 例 MYC、BCL-2 和 BCL-6 状态可评估的患者中，30 例为双表达（同时存在 MYC 和 BCL-2 蛋白的过表达），5 例为伴 MYC/BCL-2 或 BCL-6 基因重排的 HGBCL（双打击和三打击），2 例为 HGBCL 非特指型。66 例患者可根据细胞来源进行 DLBCL 分类（生发中心型[GCB]或活化 B 细胞型[ABC]），其中 49 例为 GCB 型，17 例为 ABC 型。

在淋巴细胞清除预处理后，Axicabtagene Ciloleucel 单次静脉输注目标剂量为 2.0×10^6CAR-T 细胞/kg（最大剂量：2.0×10^8 细胞）。淋巴细胞清除预处理为 Axicabtagene Ciloleucel 输注前第 5、4 和 3 天静脉输注环磷酰胺 500mg/m^2 和氟达拉滨 30mg/m^2。在白细胞单采和淋巴细胞清除预处理之间不允许进行桥接化疗。所有患者均需要住院接受 Axicabtagene Ciloleucel 输注并至少住院 7 天。

111 例接受白细胞单采的患者中，101 例接受了 Axicabtagene Ciloleucel 治疗。1 例因制备失败而未接受该产品治疗，其他有 9 例患者未接受治疗主要是因为出现疾病进展

或白细胞单采后发生严重不良事件。从白细胞单采到产品运输至研究中心的中位时间为 17 天（范围：14 至 51 天），从白细胞单采到输注的中位时间为 24 天（范围：16 至 73 天）。中位剂量为 2.0×10^6CAR-T 细胞/kg。

在接受治疗的患者中，中位年龄为 58 岁（范围：23 至 76 岁），67%为男性，86%为高加索人种。既往接受过的治疗线数中位值为 3 线（范围：1 至 10 次），76%的患者对二线或更后线治疗难治，21%为自体 HSCT 之后 1 年内复发。

主要疗效终点为基于修正意向治疗分析集（mITT）经独立评审委员会评估的客观缓解率（ORR）。次要终点包括缓解持续时间（DOR）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。

主要分析中（最短随访为 6 个月），接受治疗的患者最佳客观缓解率 ORR 为 72%，完全缓解 CR 为 51%，ORR 显著高于预先指定的 20%（P<0.0001）。获得缓解的中位时间为 0.9 个月（范围：0.8 至 6.2 个月），与最佳疗效为部分缓解（PR）的患者相比，获得完全缓解（CR）的患者缓解持续时间更长（表 5）。获得 CR 的 52 例患者中，7 例最初疗效评估为疾病稳定，7 例最初评估为 PR，均在中位时间 2.1 个月（范围：1.6 至 5.3 个月）转为 CR。

在 24 个月的随访分析中，ORR 及 CR 率分别为 74%和 54%。获得缓解的中位时间为 1.0 个月（范围：0.8 至 12.0 个月）。与最佳疗效为 PR 的患者相比，获得 CR 的患者缓解持续时间更长（表 5）。获得 CR 的 55 例患者中，7 例最初疗效评估为疾病稳定，10 例最初疗效评估为 PR，最迟在 12 个月时转为 CR。

在 ZUMA-1 的Ⅰ期研究中，7 例患者接受 Axicabtagene Ciloleucel 的治疗，5 例患者获得缓解，包括 4 例获得 CR。在 12 个月的随访分析中，3 例患者接受 Axicabtagene Ciloleucel 输注后 24 个月仍维持 CR 状态。在 24 个月的随访分析时，这 3 例患者在 Axicabtagene Ciloleucel 输注后 30 至 35 个月仍维持 CR 状态。

表5. ZUMA-1 II期临床试验疗效汇总

	接受Axicabtagene Ciloleucel治疗的患者 (N=101)		
最短随访时间	**6个月**	**12个月**	**24个月**
客观缓解率（ORR）[a]（%） （95%CI）	72 （62，81）	72 （62，81）	74 （65, 82）
完全缓解率（CR）（%） （95%CI）	51 （41，62）	51 （41，62）	54 （44, 64）
部分缓解率（PR）（%） （95%CI）	21 （13，30）	21 （13，30）	20 （13, 29）
缓解持续时间（DOR）[a,b]（月） 中位值[c] （范围）[d]	9.2 （0.03+，14.4+）	14.0 （0.0，17.3+）	NE （0.0，29.5+）
最佳疗效为CR的DOR（月）	NE	NE	NE

中位值 （范围）	（0.4，14.4+）	（0.4，17.3+）	（0.4，29.5+）
最佳疗效为PR的DOR（月） 中位值 （范围）	2.1 （0.03+, 8.4+）	NA NA	NA NA
中位随访时间（月）	7.9	15.1	27.1
总体生存（月） 中位值 （95%CI）	NE （10.4，NE）	NE （12.8，NE）	NE （12.8，NE）
6个月的OS（%）（95%CI）		79（70，86）	
12个月的OS（%）（95%CI）		60（50，69）	
24个月的OS（%）（95%CI）		51（40，60）	

CI，置信区间；NE，不可评估（未达到）；NA，无数据
a. 根据 2007 年修订的国际工作组标准，根据独立评审委员会评估结果。
b. 在所有缓解患者中，DOR 为从首次客观缓解日期至疾病进展、复发或毒性导致死亡日期之间的时间。
c. Kaplan-Meier 估计
d. "+" 符号代表删失值

中国注册临床研究：FKC876-2018-001

一项单臂、开放性、多中心临床研究，在 24 例中国复发或难治性侵袭性 NHL 患者中评估本品的疗效和安全性。总共 27 例患者接受白细胞单采，有 1 例患者因产品制备剂量未达放行标准，1 例患者因疾病进展未能接受本品治疗，1 例患者因研究者决定在淋巴细胞清除预处理之前退出试验。患者从白细胞单采至开始 FKC876 回输的中位时间为 23.5 天（范围：16 至 36 天）。

24 例患者接受了与 ZUMA-1 相同的清淋巴细胞化疗方案和相同的目标剂量本品输注（中位剂量为 2.0×10^6 CAR-T 细胞/kg 体重），在白细胞单采和淋巴细胞清除预处理之间不允许进行桥接化疗。24 例接受本品治疗的患者中，根据 2016WHO 分类，19 例患者为 DLBCL NOS，1 例为富于 T 细胞/组织细胞的大 B 细胞淋巴瘤、2 例为原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤，2 例为滤泡性淋巴瘤转化的 DLBCL。88%为二线或更后线治疗后难治，4%为原发难治，8%为自体造血干细胞移植后复发。71%患者对末线治疗最佳疗效为疾病进展（PD），25.0%为疾病稳定（SD）。

主要疗效终点为 mITT 集中研究者根据 Lugano 2014 淋巴瘤疗效评估标准评估的 ORR，次要疗效终点包括 DOR、PFS 和 OS。mITT 集中 24 例完成本品输注后至少随访 3 个月的患者独立评审委员会评估的最佳完全缓解率为 33%，最佳部分缓解率为 46%。mITT 集中 24 例完成本品输注后至少随访 24 个月的患者，研究者评估的 ORR 为 79.2%，其中完全缓解率为 42%，部分缓解率为 38%（表 6）。截至数据截止日期（2021 年 10 月 28 日），mITT 集的 24 例受试者中，中位 OS 为 24.8 个月（95% CI：5.55 个月-NE），2 年 OS 率为 54.2%。获得 CR 的受试者中 6、12 和 24 个月的 OS 率均为 100.0%，而 PR 的受试者中，6、12 和 24 个月的 OS 率分别为 66.7%、44.4%和 22.2%。mITT 分析集中

获得客观缓解的受试者中，中位 DOR 为 5.2 个月（95%CI：2.04-NE）。按照最佳总体疗效进行亚组分析，10 例获得 CR 的受试者中，中位 DOR 尚未达到；而 9 例获得 PR 的受试者中，中位 DOR 为 2.0 个月（95% CI：0.62-2.20 个月）。mITT 集的 24 例受试者中，中位 PFS 为 3.1 个月（95% CI：1.97-10.74 个月）。获得 CR 的受试者中，中位 PFS 尚未达到，而获得 PR 的受试者中，中位 PFS 为 3.0 个月（95% CI：1.54-3.12 个月）。

表6. 中国注册临床研究疗效汇总

	接受阿基仑赛注射液治疗的患者 (N=24)
客观缓解率（ORR）[a]（%）（95%CI）	79（58，93）
完全缓解率（CR）（%）（95%CI）	42（22，63）
部分缓解率（PR）（%）（95%CI）	38（19，59）
缓解持续时间（DOR）（月）[b]中位值[c]（95%CI）	5.2（2.0，NE）
最佳疗效为 CR 的 DOR（月）中位值（95%CI）	NE（NE，NE）
最佳疗效为 PR 的 DOR（月）中位值（95%CI）	2.0（0.6, 2.2）
无进展生存期（月），中位值（95%CI）	3.1（2.0，11）
总生存期（月），中位值（95%CI）	24.8（5.6，NE）
24 个月的 OS（%）（95%CI）	54.2（32.7，71.4）

CI，置信区间；NE，不可评估（未达到）

a. 根据 2014 年修订的国际工作组标准，根据研究者评估结果。

b. 在所有缓解患者中，DOR 为从首次客观缓解日期至疾病进展、复发或毒性导致死亡日期之间的时间。

c. Kaplan-Meier 估计

ZUMA-7 临床研究

一项在接受包含利妥昔单抗和蒽环类药物在内的一线免疫化疗后出现复发或难治性 LBCL 的成人患者中评价 Axicabtagene Ciloleucel 的有效性的随机、开放性、多中心试验（ZUMA-7；NCT03391466）。患者尚未接受复发或难治性淋巴瘤治疗，是自体 HSCT 的潜在候选人。患者需要存在原发性难治性疾病或在一线治疗完成后 12 个月内出现复发。该研究排除存在原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤、任何中枢神经系统淋巴瘤病史、因肿瘤占位效应需要行紧急治疗、活动性或严重感染以及 ECOG 体能状态≥2 的患者。

共 359 例患者按 1:1 的比例随机分配至接受 Axicabtagene Ciloleucel 单次注射或二线标准治疗，二线标准治疗包括 2 或 3 个周期的免疫化疗，对于达到 CR 或 PR 的患者，继之以高剂量化疗和自体 HSCT。按照对一线治疗的应答和二线经年龄调整的国际预后指数对随机分组进行分层。

在清淋化疗后，单次静脉输注目标剂量为 2.0×10^6 CAR 阳性活性 T 细胞/kg（最大允许剂量：2.0×10^8 细胞）的 Axicabtagene Ciloleucel。清淋方案由静脉输注环磷酰胺 500 mg/m^2 和氟达拉滨 30 mg/m^2 组成，两者均在 Axicabtagene Ciloleucel 给药前第 5、4 和 3 天给予。所有接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的受试者均在医疗保健机构接受监测至少 7 天。在白细胞单采术和清淋化疗之间进行的桥接治疗仅限使用皮质类固醇，允许给予疾病负荷高的患者。

在总体研究人群中，患者的中位年龄为 59 岁（范围：21 至 81 岁），66%为男性，

83%为白人，6%为亚洲人，5%为黑人。诊断包括新发 DLBCL NOS（63%），HGBL 伴或不伴 *MYC* 和 *BCL-2* 和/或 *BCL-6* 重排（19%），以及滤泡性淋巴瘤的大细胞转化（13%）。总体而言，74%的患者存在原发性难治性 LBCL，26%的患者在一线治疗后 12 个月内复发。

在随机分配接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的 180 例患者中，178 例接受白细胞单采术，170 例接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗，其中 60 例（33%）接受皮质类固醇桥接治疗。8 例患者（4%）在白细胞单采术后未接受治疗，主要原因是疾病进展、严重不良事件或死亡。从白细胞单采术到产品运输至研究中心的中位时间为 18 天（范围：13 至 49 天），从白细胞单采术到 Axicabtagene Ciloleucel 输注的中位时间为 26 天（范围：16 至 52 天）。中位剂量为 2.0×10^6 CAR 阳性存活 T 细胞/kg（范围：1.0 至 2.1×10^6 细胞/kg）。

在 179 例随机分配接受标准治疗的患者中，168 例患者接受了任何研究治疗，62（35%）例接受了高剂量化疗和研究方案规定的 HSCT。未接受 HSCT 的最常见原因是对补救性化疗缺乏应答。

主要有效性指标是由独立审查委员会确定的无事件生存期（EFS）。有效性总结见表 7。Axicabtagene Ciloleucel 组 18 个月时的估计 EFS 率为 41.5% [95% CI：34.2，48.6]，标准治疗组为 17.0% [95% CI：11.8，23.0]。

在 Axicabtagene Ciloleucel 组中，达到 CR 的患者的估计中位 DOR 为 28.4 个月（95% CI：26.9，NE），达到 PR 最佳缓解的患者为 1.6 个月（95% CI：1.4，1.9）。

在 EFS 主要分析时进行了总生存期的中期分析。总生存期的中期分析尚不符合统计显著性标准。55%随机分配至标准治疗组的患者随后接受了方案外 CD19 定向 CAR T 治疗。

表7. ZUMA-7的有效性结果

结局 [a]	Axicabtagene Ciloleucel **（N=180）** [e]	**标准治疗（N=179）**
无事件生存期 [b]		
事件数，n（%）	108（60）	144（80）
中位数（月）[95% CI][c]	8.3 [4.5, 15.8]	2.0 [1.6, 2.8]
分层风险比 [95% CI]	0.40 [0.31, 0.51]	
分层对数秩 p 值	<0.0001	
最佳客观缓解率，% [95% CI]	83 [77, 88]	50 [43, 58]
ORR 差异，% [95% CI]	33 [23, 42]	
分层 p 值 [d]	<0.0001	
完全缓解率，% [95% CI]	65 [58, 72]	32 [26, 40]
部分缓解率，% [95% CI]	18 [13, 25]	18 [13, 24]
无进展生存期		
事件数，n（%）	93（52）	81（45）
中位数（月）[95% CI][c]	14.9 [7.2, NE]	5.0 [3.4, 8.5]
分层风险比 [95% CI]	0.56 [0.41, 0.76]	

CI，置信区间；NE，无法估计。

a. 根据独立审查委员会评估的国际工作组 Lugano 分类（Cheson 2014）。
b. EFS 定义为从随机分组至疾病进展或复发、直至并包括第 150 天评估的最佳缓解为疾病稳定、开始新淋巴瘤治疗或因任何原因导致死亡中最早日期的时间。
c. Kaplan-Meier 估计。
d. 根据 Cochran-Mantel-Haenszel 法。对于所有分层分析，根据对一线治疗的应答（原发性难治性、一线治疗后 6 个月内复发，以及一线治疗后>6 至≤12 个月内复发）和二线经年龄调整的国际预后指数进行分层。
e. 有效性分析中纳入了两例接受不合规产品的受试者。

【药理毒理】

药理作用

阿基仑赛注射液是一种靶向 CD19 的基因修饰的自体 T 细胞免疫疗法，可与表达 CD19 的肿瘤细胞和正常 B 细胞结合。研究显示，当抗 CD19 CAR-T 细胞与表达 CD19 的靶细胞结合后，CD28 和 CD3-zeta 共刺激结构域激活下游级联信号，导致 T 细胞活化、增殖、获得效应功能并分泌炎症细胞因子和趋化因子。这一系列事件导致了对表达 CD19 细胞的杀伤。

毒理研究

对来自 3 例患者的 CAR-T 细胞产品进行了基因插入位点（VIS）分析，VIS 呈多克隆性，未检测到优先整合位点。VIS 优先出现在转录启动子（TSS）附近，仅有不到 5% 的 VIS 位于外显子中，无证据证明特定 VIS 会导致 T 细胞优先增殖。

尚未对阿基仑赛进行遗传毒性、生殖毒性和致癌性研究。

【贮藏】

本品需要储存在液氮气相中（低于零下 150 摄氏度）。复融后的产品不能再次冻存。

本品必须通过罐内有气相液氮的干式液氮罐进行运输（低于零下 150 摄氏度），液氮罐上贴有患者专用标码，储存本品的干式液氮罐在运输过程中不可辐照。

【包装】

本品内包装为 CS250 产品袋，外包装为独立的金属冻存保护盒，内包装和外包装均贴有标签，经过冻存后的每个产品置于气相液氮罐中。

【有效期】

本品在气相液氮中（低于零下 150 摄氏度）的有效期暂定为 12 个月，复融后可在 20~25℃条件下保存 3 小时。

【执行标准】

药品注册标准： YBS10372020

【批准文号】

国药准字：S20210019

【上市许可持有人】

名称：复星凯特生物科技有限公司
注册地址：中国（上海）自由贸易试验区康南路 222 号中试楼 2 楼
邮政编码：201210
电话和传真号码：400-086-7995；021-50350608
网址：http://www.fosunkitebio.com

【生产企业】

企业名称：复星凯特生物科技有限公司
生产地址：上海市浦东新区新场镇康新公路 2277 号天慈中商药业 1 号厂房
邮政编码：201314
电话和传真号码：400-086-7995；021-50350608
网址：http://www.fosunkitebio.com