

阿基仑赛注射液

(CXSS2200087)

申请上市技术审评报告

国家药品监督管理局药品审评中心

2023年12月

目录

一、基本信息.....	3
(一) 申请人信息.....	3
(二) 药品信息.....	3
(三) 审评经过.....	5
(四) 其他.....	5
二、核查检验及合规评价情况.....	6
(一) 研制和生产现场检查情况.....	6
(二) 样品检验情况.....	6
(三) 合规性评价.....	6
三、综合审评意见.....	6
(一) 适应症/功能主治.....	6
(二) 药理毒理评价.....	7
(三) 临床药理学评价.....	8
(四) 有效性评价.....	9
(五) 安全性评价.....	14
(六) 风险分析与控制.....	22
(七) 获益与风险评估.....	23
(八) 说明书审核.....	23
四、处理意见.....	24
(一) 技术结论.....	24
(二) 上市后要求.....	24

(三) 上市后风险控制 25

批准日期：2023 年 06 月 21 日

批准文号：国药准字 S20210019

阿基仑赛注射液(CXSS2200087)

申请上市技术审评报告

一、基本信息

(一) 申请人信息

	名称	地址
上市许可持有人	复星凯特生物科技股份有限公司	中国（上海）自由贸易试验区康南路 222 号
生产企业	复星凯特生物科技股份有限公司	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

(二) 药品信息

通用名	阿基仑赛注射液
英文名	Axicabtagene Ciloleuceel Injection
化学名	不适用
化学结构	不适用
分子式/分子量	不适用
结构特征	<input type="checkbox"/> 新化学实体 <input type="checkbox"/> 已有化合物的成盐或酯等

	<input type="checkbox"/> 不适用 <input checked="" type="checkbox"/> 其他：生物制品新增适应症
剂型及规格	剂型：注射液 规格：本品体积约为 68mL/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： $1.5 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^6$ 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。
适应症等	<input checked="" type="checkbox"/> 适应症 <input type="checkbox"/> 功能主治 <input type="checkbox"/> 接种人群 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。
用法用量	患者在输注本品前的第 5、4 和 3 天，采用静脉输注环磷酰胺 500 mg/m^2 和氟达拉滨 30 mg/m^2 化疗预处理后，本品通过单次静脉注射给药，给药剂量为 2.0×10^6 个抗 CD19 CAR-T 细胞/kg 体重（可接受范围： $1.5 \times 10^6 \sim 2.0 \times 10^6$ 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。
受理的注册分类	治疗用生物制品 3.2 类

完成的临床试验内容	境内 <input type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 境外 <input type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input checked="" type="checkbox"/> III 期 其他:
临床试验的合规性	临床试验批件号: 2022LP01349 或者不适用 伦理审查批件: <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 无 知情同意书: <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 无
附条件批准	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
优先审评审批	<input checked="" type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> (一) 临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的创新药和改良型新药; <input type="checkbox"/> (二) 符合儿童生理特征的儿童用药品新品种、剂量和规格; <input type="checkbox"/> (三) 疾病预防、控制急需的疫苗和创新疫苗; <input type="checkbox"/> (四) 纳入突破性治疗药物程序的药品; <input checked="" type="checkbox"/> (五) 符合附条件批准的药品; <input type="checkbox"/> (六) 国家药品监督管理局规定其他优先审评审批的情况。
申报情况	<input type="checkbox"/> 首次申请上市 <input checked="" type="checkbox"/> 增加新适应症

(三) 审评经过

受理日期: 2022 年 10 月 24 日

(四) 其他

无

二、核查检验及合规评价情况

（一）研制和生产现场检查情况

不涉及。

（二）样品检验情况

不涉及。

（三）合规性评价

不涉及。

三、综合审评意见

（一）适应症/功能主治

恶性淋巴瘤是原发于淋巴结和结外淋巴组织的恶性肿瘤，占我国所有恶性肿瘤的 3%~4%，非霍奇金淋巴瘤（NHL）占淋巴瘤比例约为 90%。LBCL 是一种侵袭性 B 细胞 NHL 亚群，占 NHL 病例的 30%-40%，LBCL 亚型包括 DLBCL NOS（占 80%）、HGBL 以及其他具有独特临床和病理学特征的不同 DLBCL 实体。

目前利妥昔单抗联合化疗（R-CHOP）是治疗 DLBCL、FL 等 B-NHL 的一线方案，多数患者可经一线方案治愈，约 10%-15%的患者为原发性难治，20%-40%的患者获得缓解后复发，整体有 30%-40%患者需要进一步治疗。自体造血干细胞移植和二线挽救性化疗为复发/难治性 B-NHL 患者提供了后期治疗选择，但预后较为有限，特别是挽救化疗不敏感且不适合移植的患者。国内自体造血干细胞移植数明显低于欧美发达国家，根据报道每年约不足 3000 患者接受自体干细

胞移植。SCHOLAR-1 研究表明，636 例患者经二线治疗的 ORR 仅为 26%，OS 仅为 6.3 个月。

阿基仑赛注射液利用抗 CD19-CAR 工程改造而成，含有来源于鼠 FMC63 单克隆抗体的抗人 CD19 单链可变区片段（scFV），人 CD28 的部分细胞外结构域以及完整的跨膜和细胞内信号转导结构域以及 CD3 ζ ，采用 γ 逆转录病毒载体系统进行 T 细胞转染。抗 CD19 CAR-T 细胞以非主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）形式与肿瘤上的抗原 CD19 结合，启动特异性杀伤肿瘤效应。

本品最初由美国 Kite Pharma 公司研发，截止目前，美国 FDA 已批准本品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、复发或难治性滤泡淋巴瘤患者以及二线治疗成人大 B 细胞淋巴瘤适应症。复星凯特生物科技有限公司通过完全技术转移将美国 Kite 公司的 Axicabtagene Ciloleucel 引入中国生产（代号 FKC876），境内已批准上市用于治疗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。

（二）药理毒理评价

结合本品已获批在中国上市，且 FDA 已批准本品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、复发或难治性滤泡淋巴瘤患者以及二线治疗成人大 B 细胞淋巴瘤适应症，已有一定的人体安全性数据。现有的药理毒理研究可支持本次上市申

请。

(三) 临床药理学评价

药效动力学

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

在 ZUMA-7 研究的 LBCL 患者 (n=162 例可评价患者) 中, 中位抗 CD19 CAR-T 细胞峰值水平为 25.84 个细胞/ μL (范围: 0.04 至 1173.25 个细胞/ μL), 中位 AUC_{0-28} 为 236.23 个细胞/ $\mu\text{L}\cdot\text{天}$ (范围: 0.00 至 1.65×10^4 个细胞/ $\mu\text{L}\cdot\text{天}$), 中位达峰时间为 8 天 (范围: 2 至 233 天) (即, Axicabtagene Ciloleucel 输注后 7 天)。第 3 个月时, 可评价受试者的中位抗 CD19 CAR-T 细胞水平降低到接近基线值, 直至治疗后 24 个月, 在 12/30 名可评价受试者中仍可检测到。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% ($292.9 \text{ 天}\times\text{细胞}/\mu\text{L}$ vs $70.1 \text{ 天}\times\text{细胞}/\mu\text{L}$)。

（四）有效性评价

1. 支持本次申报事项的临床研究数据源

支持本次申报事项的临床研究数据源包括：本品在境外开展的治疗一线免疫化疗后 r/r LBCL 的关键临床研究 ZUMA-7、FK876 治疗二线或以上系统性治疗后 r/r LBCL 中国桥接临床试验(FKC876-2018-001)的 2 年疗效、本品上市后中国真实世界临床研究(FKC876-2020-001)的疗效及其他真实世界研究结果。其中，ZUMA-7 临床研究是支持本次申报事项的关键支持性临床试验。总结情况见下表：

表 1 支持本次申报事项的临床研究数据源

	研究设计	适应症	样本量
关键临床试验			
ZUMA-7	与标准治疗疗效 III 期、随机、开放标签研究	一线免疫化疗后 r/r LBCL	试验组：对照组 =180:179
其他支持性研究数据			
ZUMA-1	单臂开放标签 II 期研究	二线或以上系统性治疗后 r/r LBCL	101 例
FKC876-2018-001	ZUMA-1 中国桥接研究 2 年随访		24 例
FKC876-2020-001	中国真实世界临床研究		92 例
美国淋巴瘤 CAR-T 联盟多中心回顾性研究	美国真实世界临床研究回顾性		298 例
CIBMTR 多中心观察性研究	上市后安全性监测研究		1343 例
英国国王学院医院研究	英国真实世界临床研究前瞻性		66 例

2. 关键临床研究：ZUMA-7 临床试验

该试验为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 DLBCLNOS(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 2。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 2. ZUMA-7 的有效性结果

结局 ^a	Axicabtagene Ciloleucel (N=180) ^c	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]

结局 ^a	Axicabtagene Ciloleucel (N=180) ^e	标准治疗 (N=179)
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] ^e	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。

3. 其他支持性研究数据

FK876 中国桥接临床 (FKC876-2018-001) 研究和 ZUMA-1 研究的 2 年 OS 分别为 54.2% 和 51%, 二线以上适应症国内外患者人群中的长期生存较接近。

Axicabtagene Ciloleucel 上市后在境内外开展了中国真实世界临床研究 (FKC876-2020-001)、美国淋巴瘤 CAR-T 联盟多中心回顾性研究、CIBMTR 多中心观察性研究、英国国王学院医院研究等真实世界研究, 上述真实世界研究的有效性结果较接近。本品在二线治疗以上 LBCL 患者中的 ORR 率维持在 70% 以上, 其中与疗效相关的 CR 率 40% 以上, 提示二线以上适应症国内患者人群中的真实世界有效性结果与境外人群基本一致。

4. 临床与统计评价

主要终点: 在数据截止日期, 根据盲态中心评估, Axicabtagene Ciloleucel 组 108 名受试者 (60%) 和 SOCT 组 144 名受试者 (80%) 发生了 252 例 EFS 事件。Axicabtagene Ciloleucel 治疗优于

SOCT, 分层 HR 为 0.398 (95% CI: 0.308, 0.514, 分层对数秩 $p < 0.0001$)。Axicabtagene Ciloleucel 组和 SOCT 组的 KM 中位 EFS 时间分别为 8.3 个月和 2.0 个月。

关键次要终点: 按照盲态中心评估的 Axicabtagene Ciloleucel 组和 SOCT 组受试者的 ORR 分别为 83%和 50%, 治疗组间的差异为 33.1% (95% CI: 23.2, 42.1); Axicabtagene Ciloleucel 组和 SOCT 组的 CR 率分别为 65% 和 32%, PR 率分别为 18%和 18%。

截至数据截止日期, 总共确认了 157 例 OS 事件, 包括 Axicabtagene Ciloleucel 组 72 例死亡和 SOCT 组 85 例死亡。Axicabtagene Ciloleucel 组和 SOCT 组的 KM 中位 OS 分别为未达到 (NR) (95% CI: 28.3 个月, 无法估计) 和 25.7 个月 (95% CI: 17.6 个月, 无法估计)。根据中期 OS 分析使用分配的单侧 $\alpha 0.0044$, 未观察到治疗组之间存在统计学显著差异(风险比 [HR]=0.708 [95% CI: 0.515, 0.972], 单侧分层对数秩 p 值 =0.0159)。

亚裔人群中, 经中心评估, 与 SOCT 组相比, Axicabtagene Ciloleucel 组受试者的 EFS 事件风险显著降低(分层 HR =0.394 [95% CI: 0.124, 1.248]), KM 中位 EFS 时间比 SOCT 组多 10.8 个月(分别为 12.5 个月和 1.7 个月)。亚裔人群中 Axicabtagene Ciloleucel 组和 SOCT 组的 ORR 分别为 83%和 40%。CR 率分别为 58%和 20%。Axicabtagene Ciloleucel 组的 KM 中位 OS 为 29.2 个月(95% CI: 9.6 个月, 不可估计), SOCT 组未达到中位 OS (95% CI: 3.5 个月, 不可估计), 治疗组之间未见差异(分层 HR: 2.853; [95% CI: 0.573, 14.202])。

截止数据锁库时间, 超过 50%的受试者发生 EFS 事件。EFS 主要终点达到预先假设, HR 0.398 且 $P < 0.0001$, 且在大多数亚组类别

中，Axicabtagene Ciloleucel 的临床疗效优于 SOCT。研究者和中心评估对主要终点评估结果的差异不影响评估结论的一致性。亚裔人群主要临床终点的分层 HR 与总人群接近，但样本量较小，需进一步积累本品在境内人群中的有效性数据。

中心评估和研究者评估的 Axicabtagene Ciloleucel 与 SOCT 的 ORR 差值均超过 30%，95%CI 下限均超过 20%，ORR 结果与主要终点 EFS 一致，中心和研究者评估差异不影响 Axicabtagene Ciloleucel 相较于 SOCT 对 ORR 有明显提高的结论。中期 OS 分析 Axicabtagene Ciloleucel 相对于 SOCT 的分层 HR 为 0.708，使用分配的单侧 α 0.0044，未观察到治疗组之间存在统计学显著差异。SOCT 组的 179 名受试者中 100 名受试者 (55%) 在 SOCT 后接受了市售或试验用细胞治疗作为新的淋巴瘤治疗，为解决 SOCT 组后续细胞治疗的混杂效应，使用 RPSFT 模型进行的 OS 敏感性分析显示分层 HR 为 0.575。截止数据截止日期，尚未完成 OS 主要分析。

其他次要终点 PFS、DOR 和 mEFS 的趋势与主要终点和关键次要终点一致，显示 Axicabtagene Ciloleucel 优于 SOCT。

亚裔人群中 Axicabtagene Ciloleucel 组 5 名受试者 (45%) 和 SOCT 组 2 名受试者 (25%) 死亡，均发生疾病进展。亚裔人群中治疗组之间 OS 趋势（分层 HR: 2.853）与总人群不一致（分层 HR: 0.708），OS 的组间比较趋势也与 EFS、ORR 等临床终点存在差异，建议上市后研究中重点关注患者生存获益与其他临床终点的一致性。

（五）安全性评价

1. 安全性数据

安全性特征总结

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 $ANC \geq 1000/mm^3$, 血小板计数 $\geq 75,000/mm^3$, 肌酐清除率 $\geq 60 ml/min$, $AST/ALT \leq 2.5 \times ULN$, 总胆红素 $\leq 1.5mg/dL$ 。

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 $\geq 20\%$) 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 ($\geq 10\%$) ≥ 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 3. 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

系统器官分类 首选术语	Axicabtagene CiloleuceL (N = 170)	
	所有等级 (%)	≥3 级 (%)
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
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、腰椎间盘突出、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、瘙痒性皮炎和荨麻疹。
- 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

细胞因子释放综合征（CRS）: ZUMA-7 研究中 92%（157/170）患者发生 CRS，其中 ≥ 3 级 CRS 占 6%，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）。综合所有患者数据（合并 ZUMA-1、ZUMA-7 和 ZMUA-5 共 424 例受试者），CRS 的主要表现（ $\geq 10\%$ ）包括发热（85%）、低血压（40%）、心动过速（32%）、寒战（20%）、缺氧（22%）、头痛（15%）、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）。

神经系统毒性: 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%。神经系统毒性中位发生时间为 5 天（范围：1 至 133 天），中位持续时间为 14.5 天。综合所有患者数据（合并 ZUMA-1、ZUMA-7 和 ZMUA-5 共 424 例受试者），最常见的神经系统毒性（ $\geq 10\%$ ）包括脑病（51%）、头痛（43%）、震颤（29%）、头晕（21%）、失语（18%）、谵妄（15%）和失眠（11%）。截至数据截止日期，Axicabtagene Ciloleucel 组有 10 例死亡时神经系统事件尚未消退，6 例受试者神经系统事件仍持续存在。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）。

严重感染：ZUMA-7 研究中，44%的患者发生感染（含有所有级别），14%的患者发生 3 级或以上感染，包括未明确病原体感染（8%）、细菌感染（5%）和病毒感染（4%）。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%。

延迟的血细胞减少症：ZUMA-7 研究中，34%的患者在 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（32%）、血小板减少（8%）和贫血（5%）。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%）。

低丙种球蛋白血症：ZUMA-7 研究中，11%的患者发生低丙种球蛋白血症。

免疫原性：ZUMA-7 研究中，Axicabtagene Ciloleucel 组 9 例受试者（5%）在任何时间点结果为阳性（其中 8 例基线抗体阳性），这些受试者在确证性细胞流式检测中所有检测时间点均为抗体阴性。

2.临床与统计评价

Axicabtagene Ciloleucel 组和 SOCT 组的所有受试者均发生了至少 1 例 TEAE，其中分别有 155 例受试者（91%）和 140 例受试者（83%）发生了 ≥ 3 级 TEAE。Axicabtagene Ciloleucel 组和 SOCT 组分

别共有 85 名 (50%) 和 77 名 (46%) 受试者发生至少 1 例 SAE, 分别有 72 名 (42%) 和 67 名 (40%) 发生了最严重级别 ≥ 3 级的 SAE。

Axicabtagene Ciloleucel 组和 SOCT 组分别共有 126 名 (74%) 和 33 名 (20%) 受试者发生至少 1 例神经系统事件, 其中分别有 43 名 (25%) 和 1 名 (1%) 受试者发生了最严重级别 ≥ 3 级的神经系统事件; 任一治疗组中均无受试者发生 5 级神经系统事件。在 Axicabtagene Ciloleucel 组中, 157 名受试者 (92%) 报告了 CRS, 其中 11 名受试者 (6%) 为最严重级别 ≥ 3 级的 CRS, 无受试者发生 5 级 CRS。

Axicabtagene Ciloleucel 组 14 名 (8%) 受试者报告了 5 级 TEAE, 其中 7 名受试者因 PD 死亡, 7 名受试者发生其他 5 级 TEAE。在 SOCT 组中, 7 名受试者 (4%) 报告了 5 级 TEAE, 包括 5 名因 PD 死亡的受试者和 2 名受试者发生其他 5 级 TEAE。

在接受 Axicabtagene Ciloleucel 治疗的受试者中, 77 例受试者 (45%) 接受皮质类固醇 (伴或不伴托珠单抗) 治疗, 112 例受试者 (66%) 接受托珠单抗 (伴或不伴皮质类固醇) 治疗, 68 例受试者 (40%) 接受皮质类固醇和托珠单抗治疗。

ZUMA-7 相对于二线治疗以上患者 (ZUMA-1) 未发现新的安全风险信号。ZUMA-7 研究中 Axicabtagene Ciloleucel 组任何级别神经毒性和 ≥ 3 级神经毒性事件的发生率 (分别为 74% 和 25%) 相对于 ZUMA-1 有所下降 (分别为 87% 和 31%), 神经毒性事件的发生时间

接近（分别为 5 天和 4 天），中位持续时间有所缩短（分别为 14.5 天和 17 天）。ZUMA-7 研究中 Axicabtagene Ciloleucel 组任何级别 CRS 的发生率与 ZUMA-1 研究接近（分别为 92%和 94%），≥3 级 CRS 的发生率有所下降（分别为 6%和 13%），CRS 的发生时间（分别为输注后 3 天和 2 天）和中位持续时间接近（均为 7 天）。

相对于 SOCT，Axicabtagene Ciloleucel 组发生长期血细胞减少，特别是长期血小板减少症和长期贫血的风险有较显著降低。Axicabtagene Ciloleucel 组发生病毒感染的比例（15%）略高于 SOCT 组（5%）。

ZUMA-7 研究中接受托珠单抗和皮质类固醇治疗的受试者比例高于 ZUMA-1 研究。与现有说明书推荐的处理建议相比，ZUMA-7 进一步在 CRS 和神经毒性的进行早期介入管理。随着托珠单抗和皮质类固醇激素的早期介入和支持性治疗，ZUMA-7 研究中 CRS 和脑病的相关不良反应发生率和严重程度有所下降。亚裔人群安全性特征与总体人群基本一致，未显示出差异。

（六）风险分析与控制

本次申请为新增适应症，申办方在风险管理计划中根据拟获批的适应症新增计划实施的药物警戒活动和计划中的有效性研究。阿基仑赛注射液已识别的重要风险包括包括脑水肿在内的严重神经系统不良反应、细胞因子释放综合征(CRS)、包括再生障碍性贫血在内的血细胞减少、感染以及低丙种球蛋白血症等，并在风险管理计划中针对上述重要风险提出了相应的控制措施。

应监管部门的要求申办方将在临床试验和上市后持续监测本品的安全性，包括所有不良反应的发生率、已知 ADR 的发生率、新的 ADR 发生情况、严重 ADR 发生率、严重程度和风险因素等。

（七）获益与风险评估

（1）临床需求：目前，国内外二线标准治疗（SOCT）的临床治疗药物基本一致。淋巴瘤患者从现有治疗有长期生存获益的患者比例较为有限，存在未满足的临床需求。

（2）ZUMA-7 研究证实 Axicabtagene Ciloleucel 与二线标准治疗（SOCT）相比治疗一线免疫化疗后复发性或难治性 LBCL 受试者具有显著疗效优势，且未发现新的安全性风险。亚裔人群的疗效和安全性结果与总人群相似，但样本量较小，需进一步积累本品在境内人群中的有效性和安全性数据。

（3）未发现国内外二线治疗以上人群中的安全性和有效性存在显著差异。二线治疗以上国内外患者人群中的长期（2 年）生存率较接近，国内外患者人群中真实世界的有效性结果基本一致。国内外人群中的安全性特征总体一致，国内人群中 ≥ 3 级神经毒性发生率更低。

（4）经专家咨询会讨论，为现有临床数据支持本品免临床新增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）的适应症，建议本品附条件批准上市，申请人提供的上市后研究方案总体可行。

综上，申请人提供的研究治疗显示本品在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）中临床获益大于风险，同意附条件批准本品上市，批件中注明上市许可持有人需关注的问题。

（八）说明书审核

依据药监药注函【2021】67号《关于完善附条件上市药品说明书相关事宜的函》，在说明书品种名称下，注明“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使用”。说明书【适应症】中附条件批准的适应症项下，注明“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。”此外，与附条件批准有关的其它标注要求按中心发布的《药品附条件批准上市技术指导原则（试行）》执行。

各专业已审核说明书相应内容并与申请人达成一致。

本品包装标签与FKC876首次上市批准（国药准字S20210019）的标签相同，没有变更。

四、处理意见

（一）技术结论

经风险获益评估，现有研究和数据支持附条件批准本品增加适应症，用于“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B细胞淋巴瘤（r/r LBCL）”。

（二）上市后要求

上市许可持有人应在本适应症获得附条件批准上市之日起4年内完成附条件批准上市后临床研究（方案编号：FKC876-2022-001 V1.0/2022年09月26日），以进一步评价阿基仑赛注射液治疗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B细胞淋巴瘤（r/r LBCL）的临床疗效，临床研究中重点关注总生存期与其他疗效终点的相关性，以充分评估患者的生存获益。研究期间及时向药品

审评中心报告研究的进展，试验完成后以补充申请的形式提交研究结果。

上市许可持有人应按照已提交的临床方案开展上市后真实世界非干预性研究（方案编号：FKC876-2022-002 V1.0/2022 年 09 月 27 日），该研究的目的是评价上市后阿基仑赛注射液治疗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）的疗效和安全性，并建立中国 r/r LBCL 成人受试者接受阿基仑赛注射液治疗的真实世界数据。

（三）上市后风险控制

本品新增适应症后应按照更新的风险管理计划继续对产品的已识别风险及潜在风险实施对应的风险控制措施。对于上市后产品的安全信号进行持续监控，确保对安全风险的及时识别并迅速采取相应措施，并继续完成本品既往批件中的研究要求。