

核准日期：2023 年 11 月 07 日

## 纳基奥仑赛注射液说明书

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使用。

### 警告：细胞因子释放综合征和神经系统毒性

- 接受本品的患者可能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。不要将本品应用于有活动性感染或炎症疾病的患者。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】）
- 接受本品的患者，伴随 CRS 发作和 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。在本品治疗后需监测神经系统毒性，并根据需要提供支持性和/或皮质类固醇激素治疗。（见【注意事项】）

### 【药品名称】

通用名称：纳基奥仑赛注射液

商品名称：源瑞达

英文名称：Inaticabtagene Autoleucel Injection

汉语拼音：Naji Aolunsai Zhushuye

### 【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（含 7.5%二甲基亚砷）。

### 【性状】

本品为冻存于产品袋中的细胞混悬液，输注前需要复苏，复苏后的产品为微黄色细胞混悬液。

### 【适应症】

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。

本适应症为附条件批准上市，更多的有效性和安全性数据待上市后研究提供。

---

## 【规格】

本品体积约为 20mL/袋，含不低于  $0.25 \times 10^8$  个 CAR-T 活细胞。

## 【用法用量】

本品仅供自体使用，仅供静脉输注使用，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。

### 1. 剂量：

仅供自体一次性静脉输注使用，推荐剂量为  $0.5 \times 10^8$  CAR-T 活细胞，剂量范围是  $0.25 \times 10^8 \sim 0.5 \times 10^8$  CAR-T 活细胞 ( $\pm 20\%$ ，即  $0.2 \times 10^8 \sim 0.6 \times 10^8$  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。

### 2. 给药前准备和给药方法：

#### 患者的准备

在开始清除淋巴细胞性化疗之前确认本品已完成质量放行且随时可用。考虑到成人急性 B 淋巴细胞白血病的特点，并结合患者病情需要，如计划在完成质量放行前给予患者清淋预处理，应充分告知患者未得到本品放行通知而提前清淋的风险（例如，可能因产品未能最终放行而无法回输本品）。

#### 清淋预处理

患者应在计划输注本品前的 2-14 天内完成淋巴细胞清除预处理（清淋预处理），预处理推荐方案为连续 3-4 天每天静脉输注氟达拉滨 ( $25-30 \text{ mg/m}^2$ ) 和同时连续 2 天每天环磷酰胺 ( $500 \text{ mg/m}^2$ ) 或连续 3 天每天环磷酰胺 ( $300 \text{ mg/m}^2$ )。临床医生可根据患者的实际情况对清淋方案作出调整。

#### 输注前用药

为了降低输液反应的风险，本品输注前 30~60 分钟可常规给予患者抗过敏药，如异丙嗪或苯海拉明等。由于皮质类固醇激素可能干扰本品的活性，故应避免给患者使用全身性治疗剂量的皮质类固醇激素，但允许使用生理替代剂量的皮质类固醇激素。

#### 本品输注时准备

输注时需协调本品复苏和输注的时间。预先确认输注时间，并调整本品复苏的开始时间，确保本品在患者准备就绪时复苏并输注。

- 从金属保护盒中取出本品产品袋之前，须确认核对患者身份信息与产品金属保护盒上的患者信息相符。如果患者身份与金属保护盒上的患者信息不符，请勿从金属保护盒中取出本品产品袋，并将产品金属保护盒保存在气相液氮罐中。

- 
- 确认患者身份信息后，从金属保护盒中取出本品产品袋，并确认患者信息与产品袋标签上的患者信息相符。
  - 复苏前应检查产品包装的完整性，检查产品袋是否有破损或裂缝。如果产品袋出现任何问题，请遵循所在医疗机构指南（如有）或联系合源生物科技（天津）有限公司，电话 400-652-5683。
  - 使用  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  水浴复苏本品，直至产品袋中无肉眼可见冰晶。输注前轻缓混合袋中内容物以分散聚集的细胞。如需输注多袋细胞，需完成第 1 袋复苏和输注后，进行第 2 袋的复苏和输注，依此类推。如需抽取弃用多余的细胞制剂，应在复苏前完成计算和抽取准备工作。多袋输注时，应从最后一袋抽取弃用多余的细胞制剂。抽取弃用多余的细胞制剂体积可按照如下公式计算：
$$\text{抽取弃用体积 (mL)} = 20 \text{ mL/袋} \times \text{目标输注袋数} \times [1 - (\text{医嘱目标输注 CD3}^+\text{CAR}^+\text{T 细胞数量} \div \text{实际总 CD3}^+\text{CAR}^+\text{T 细胞数量})]$$
，其中，实际总  $\text{CD3}^+\text{CAR}^+\text{T}$  细胞数量 = 细胞制剂检验报告上的  $\text{CD3}^+\text{CAR}^+\text{T}$  细胞数  $\times$  目标输注袋数。
  - 一旦复苏完成，请在室温条件下进行保存，并尽快输注。使用前不可反复冻融，本品复苏完成后至输注开始的时间应控制在 60 分钟以内。

### 使用方法

- 在经过上市许可持有人评估培训和认证的医疗机构内使用本品。
- 在具有血液学恶性肿瘤治疗经验并接受过本品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。
- 仅供自体静脉输注使用。
- 输注前和输注后恢复期间，确保备有至少两次处方剂量的托珠单抗和完善的急救设备。
- 请使用带滤网的双头输液器建立静脉通路输注本品，在细胞输注前用生理盐水冲管。请勿使用白细胞过滤器。
- 输注前须确认患者身份与本品产品袋上的患者信息相符。
- 通过重力可在 15 分钟内将每袋产品袋内所有内容物输入患者体内。
- 每袋产品袋中全部内容物输注完毕后，用 15-20 mL 生理盐水以同样的输注速度冲洗 2-3 次并输注给患者，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对输注用具、产品袋、包装材料、和抽出弃用的细胞制剂（如有）进行处理和处置，以避免潜在传染性疾病的传播。

### 输注后对患者的监测

- 输注中和输注后 4 小时，需密切关注患者生命体征，包括：体温、血压、心率、呼吸、血氧饱和度。如果患者的生命体征在输注后 4 小时不稳定，则应根据临床指征持续观察直至生命体征稳定。

- 输注本品后患者须在进行过评估培训和认证的医疗机构内监测至少 2 周，以观察并及时治疗细胞因子释放综合征和神经系统毒性等不良反应。
- 建议患者在输注本品后至少 4 周内经评估培训和认证的医疗机构附近居住，以便在出现可能的严重或危及生命的不良反应时及时就诊以获得相应的治疗。

## 【不良反应】

### 安全性总结

本品的安全性总结是基于在 CD19 阳性的成人复发或难治 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (r/r B-ALL) 患者中开展的一项 II 期临床试验 (HY001201) 共 39 例接受本品治疗的患者数据。

在 HY001201 临床试验共计 39 例患者中，接受本品治疗后患者所有级别的药物不良反应发生率为 100%， $\geq 3$  级的药物不良反应发生率为 94.9%。发生最频繁的为血细胞减少，不良反应最常发生在回输后 28 天内（发生率为 100%）。28.2% 的患者发生严重不良反应，包括：免疫效应细胞相关性神经毒性综合征、血小板计数降低、贫血、中性粒细胞计数降低、感染性肺炎、肛门脓肿、球孢子菌病、假单胞菌性败血症、软组织感染、骨髓抑制、白细胞计数降低。

### 临床试验中的不良反应

HY001201 临床试验中共有 39 例年龄  $\geq 18$  岁的 r/r B-ALL 患者接受了本品回输。

按国际医学科学组织委员会 (CIOMS) 推荐不良反应的发生率分类：十分常见 ( $\geq 10\%$ )，常见 (1%~10%，含 1%)，偶见 (0.1%~1%，含 0.1%)，罕见 (0.01%~0.1%，含 0.01%)，十分罕见 ( $< 0.01\%$ )。按照 CIOMS 标准，汇总本品所有不良反应。

十分常见的药物不良反应（发生率  $\geq 10\%$ ）（不包括实验室异常）包括：贫血、细胞因子释放综合征、低丙种球蛋白血症、低钾血症、纤溶亢进、低钙血症、感染性肺炎、高甘油三酯血症、低白蛋白血症、中性粒细胞减少性感染、凝血障碍、低蛋白血症、高尿酸血症、上呼吸道感染、发热、呕吐、发热性中性粒细胞减少症、低镁血症、感染、脓毒血症、肝功能异常和免疫效应细胞相关性神经毒性综合征。

十分常见的药物治疗相关的实验室异常（发生率  $\geq 10\%$ ）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、淋巴细胞计数降低、C 反应蛋白升高、血清铁蛋白升高、血乳酸脱氢酶升高、丙氨酸氨基转移酶升高、 $\alpha$ -羟丁酸脱氢酶升高、球蛋白降低、血纤维蛋白原降低、总蛋白降低、天门冬氨酸氨基转移酶升高、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶升高、血胆红素升高、降钙素原升高、细胞因子异常、白介素水平升高、纤维蛋白 D-二聚体升高、血碱性磷酸酶升高、结合胆红素升高、凝血酶时间延长、单核细胞计数降低、免疫球蛋白减少和血非结合胆红素升高。

常见的药物不良反应（发生率 1%~10%，含 1%）（不包括实验室异常）包括：低纤维蛋白原血症、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症、尿路感染、低磷血症、高脂血症、胸腔积液、心力衰竭、恶心、胃肠出血、腹内积液、胸部不

适、乏力、低氯血症、低钠血症、食欲减退、高磷酸血症、头痛、血尿症、低球蛋白血症、再生障碍贫血、弥散性血管内凝血、骨髓抑制、心动过速、心律失常、急性心力衰竭、窦性心动过缓、窦性心动过速、结膜出血、口腔溃疡、口腔黏膜炎、干呕、肛痿、腹泻、发热性感染、水肿、输液相关反应、肝损伤、EB病毒感染、乙型肝炎、假单胞菌性脓毒症、巨细胞病毒感染、带状疱疹、球孢子菌病、皮肤感染、真菌性肺炎、肛门感染、肛门脓肿、腹部感染、软组织感染、高胆固醇血症、高血糖症、营养不良、高镁血症、骨痛、神经毒性、震颤、焦虑、蛋白尿、缺氧、肺水肿、鼻衄、皮肤病变、高血压、低血压和毛细血管渗漏综合征。

常见的药物治疗相关的实验室异常（发生率 1%~10%，含 1%）包括：血甘油三酯升高、中性粒细胞百分比降低、淋巴细胞百分比升高、血葡萄糖升高、纤维蛋白原分解产物增高、脑利尿钠肽升高、凝血酶原时间延长、总胆汁酸增加、中性粒细胞百分比升高、单核细胞百分比降低、嗜酸粒细胞计数减低、巨细胞病毒检测阳性、淋巴细胞百分比降低、国际标准化比率升高、活化部分凝血活酶时间延长、淋巴细胞计数升高、血免疫球蛋白 A 降低、血免疫球蛋白 M 降低、血肌酐升高、网织红细胞百分比升高、 $\beta_2$  微球蛋白升高、体重降低、单核细胞百分比升高、嗜碱性粒细胞计数升高、 $\alpha$  肿瘤坏死因子升高、乙型肝炎 e 抗体阳性、乙型肝炎核心抗体阳性、乙型肝炎表面抗原阳性、亮氨酸氨基肽酶升高、单核细胞计数升高、嗜碱性粒细胞百分比升高、嗜酸粒细胞百分比升高、嗜酸粒细胞百分比降低、嗜酸粒细胞计数增多、尿中尿胆原增加、尿白蛋白阳性、尿糖、尿胆红素存在、白细胞计数升高、纤维蛋白降解物升高、细胞因子增高、网织红细胞百分比降低、网织红细胞计数升高、肌钙蛋白 I 升高、脑脊液白细胞计数增多、腺苷脱氨酶增加、血  $\beta$ -D-葡聚糖升高、血乳酸升高、血白蛋白降低、血肌酸磷酸激酶 MB 升高、血肌酸磷酸激酶升高和血胆固醇升高。

发生率  $\geq 10\%$  的不良反应（不包括实验室异常），见表 1。

**表 1：II 期的临床试验中接受本品治疗的患者中发生率  $\geq 10\%$  的不良反应（不包括实验室异常）总结（N=39）**

系统器官分类（SOC） 首选术语（PT）	II 期 N=39	
	所有级别 n(%)	$\geq 3$ 级 n(%)
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
贫血	35(89.7%)	30(76.9%)
纤溶亢进	13(33.3%)	1(2.6%)
凝血障碍	8(20.5%)	3(7.7%)
发热性中性粒细胞减少症	4(10.3%)	3(7.7%)
<b>免疫系统疾病</b>		
细胞因子释放综合征	33(84.6%)	4(10.3%)

低丙种球蛋白血症	26(66.7%)	0
<b>代谢及营养类疾病</b>		
低钾血症	18(46.2%)	3(7.7%)
低钙血症	11(28.2%)	1(2.6%)
高甘油三酯血症	10(25.6%)	1(2.6%)
低白蛋白血症	10(25.6%)	1(2.6%)
低蛋白血症	7(17.9%)	0
高尿酸血症	7(17.9%)	0
低镁血症	4(10.3%)	0
<b>感染及侵染类疾病</b>		
感染性肺炎	11(28.2%)	8(20.5%)
中性粒细胞减少性感染	10(25.6%)	10(25.6%)
上呼吸道感染	7(17.9%)	3(7.7%)
感染 <sup>a</sup>	4(10.3%)	2(5.1%)
脓毒症	4(10.3%)	4(10.3%)
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
发热	7(17.9%)	0
<b>胃肠系统疾病</b>		
呕吐	5(12.8%)	0
<b>各类神经系统疾病</b>		
免疫效应细胞相关性神经毒性综合征	4(10.3%)	3(7.7%)
<b>肝胆系统疾病</b>		
肝功能异常	4(10.3%)	0

细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关性神经毒性综合征按照ASTCT 2019 标准分级，其余不良反应按照NCI CTCAE 5.0 分级。

a 感染为病原学不明、感染部位不明的感染。

发生率 $\geq 10\%$ 的实验室异常，见表2。

**表 2：II 期的临床试验中接受本品治疗的患者中发生率 $\geq 10\%$ 的药物治疗相关的实验室异常（N=39）**

首选术语（PT）	II 期 N=39
----------	--------------

	所有级别 n(%)	≥ 3级 n(%)
中性粒细胞计数降低	37(94.9%)	37(94.9%)
白细胞计数降低	37(94.9%)	37(94.9%)
血小板计数降低	34(87.2%)	31(79.5%)
淋巴细胞计数降低	33(84.6%)	33(84.6%)
C 反应蛋白升高	33(84.6%)	2(5.1%)
血清铁蛋白升高	33(84.6%)	5(12.8%)
血乳酸脱氢酶升高	22(56.4%)	1(2.6%)
丙氨酸氨基转移酶升高	20(51.3%)	0
α-羟丁酸脱氢酶升高	19(48.7%)	2(5.1%)
球蛋白降低	18(46.2%)	0
血纤维蛋白原降低	16(41.0%)	9(23.1%)
总蛋白降低	14(35.9%)	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	14(35.9%)	1(2.6%)
γ-谷氨酰转移酶升高	14(35.9%)	4(10.3%)
血胆红素升高	10(25.6%)	2(5.1%)
降钙素原增高	9(23.1%)	1(2.6%)
细胞因子异常	9(23.1%)	0
白介素水平升高	8(20.5%)	1(2.6%)
纤维蛋白 D-二聚体升高	8(20.5%)	1(2.6%)
血碱性磷酸酶升高	7(17.9%)	0
结合胆红素升高	7(17.9%)	0
凝血酶时间延长	6(15.4%)	3(7.7%)
单核细胞计数降低	5(12.8%)	1(2.6%)
免疫球蛋白减少	5(12.8%)	0
血非结合胆红素升高	4(10.3%)	0

按照 NCI CTCAE 5.0 分级。

发生率 1%~10% (含 1%) 的不良反应 (不包括实验室异常), 见表 3。

表 3: II 期的临床试验中接受本品治疗的患者中发生率 1%~10% (含 1%) 的不良反应 (不包括实验室异常) 总结 (N=39)

系统器官分类 (SOC) 首选术语 (PT)	II 期 N=39	
	所有级别 n(%)	≥ 3 级 n(%)
<b>血液及淋巴系统疾病</b>		
低纤维蛋白原血症	3 (7.7%)	3 (7.7%)
低球蛋白血症	1 (2.6%)	0
再生障碍贫血	1 (2.6%)	1 (2.6%)
弥散性血管内凝血	1 (2.6%)	1 (2.6%)
骨髓抑制	1(2.1%)	1 (2.6%)
<b>心脏器官疾病</b>		
心力衰竭	2 (5.1%)	1 (2.6%)
心动过速	1 (2.6%)	0
心律失常	1 (2.6%)	0
急性心力衰竭	1 (2.6%)	1 (2.6%)
窦性心动过缓	1 (2.6%)	0
窦性心动过速	1 (2.6%)	0
<b>眼器官疾病</b>		
结膜出血	1 (2.6%)	1 (2.6%)
<b>胃肠系统疾病</b>		
恶心	2 (5.1%)	0
胃肠出血	2 (5.1%)	2 (5.1%)
腹内积液	2 (5.1%)	0
口腔溃疡	1 (2.6%)	0
口腔黏膜炎	1 (2.6%)	0
干呕	1 (2.6%)	0
肛瘘	1 (2.6%)	1 (2.6%)
腹泻	1 (2.6%)	0
<b>全身性疾病及给药部位各种反应</b>		
胸部不适	2 (5.1%)	1 (2.6%)
乏力	2 (5.1%)	1 (2.6%)

发热性感染	1 (2.6%)	0
水肿	1 (2.6%)	0
输液相关反应	1 (2.6%)	0
<b>肝胆系统疾病</b>		
肝损伤	1 (2.6%)	1 (2.6%)
<b>免疫系统疾病</b>		
噬血细胞性淋巴组织细胞增生症	3 (7.7%)	1 (2.6%)
<b>感染及侵染类疾病</b>		
尿路感染	3 (7.7%)	0
EB 病毒感染	1 (2.6%)	0
乙型肝炎	1 (2.6%)	0
假单胞菌性脓毒症	1 (2.6%)	1 (2.6%)
巨细胞病毒感染	1 (2.6%)	0
带状疱疹	1 (2.6%)	0
球孢子菌病	1 (2.6%)	1 (2.6%)
皮肤感染	1 (2.6%)	1 (2.6%)
真菌性肺炎	1 (2.6%)	1 (2.6%)
肛门感染	1 (2.6%)	1 (2.6%)
肛门脓肿	1 (2.6%)	1 (2.6%)
腹部感染	1 (2.6%)	1 (2.6%)
软组织感染	1 (2.6%)	1 (2.6%)
<b>代谢及营养类疾病</b>		
低磷血症	3 (7.7%)	1 (2.6%)
高脂血症	3 (7.7%)	1 (2.6%)
低氯血症	2 (5.1%)	0
低钠血症	2 (5.1%)	0
食欲减退	2 (5.1%)	0
高磷酸血症	2 (5.1%)	0
高胆固醇血症	1 (2.6%)	0
高血糖症	1 (2.6%)	1 (2.6%)
营养不良	1 (2.6%)	1 (2.6%)
高镁血症	1 (2.6%)	0

<b>各种肌肉骨骼及结缔组织疾病</b>		
骨痛	1 (2.6%)	0
<b>各类神经系统疾病</b>		
头痛	2 (5.1%)	0
神经毒性	1 (2.6%)	0
震颤	1 (2.6%)	0
<b>精神病类</b>		
焦虑	1 (2.6%)	0
<b>肾脏及泌尿系统疾病</b>		
血尿症	2 (5.1%)	0
蛋白尿	1 (2.6%)	0
<b>呼吸系统、胸及纵隔疾病</b>		
胸腔积液	3 (7.7%)	0
缺氧	1 (2.6%)	1 (2.6%)
肺水肿	1 (2.6%)	0
鼻衄	1 (2.6%)	0
<b>皮肤及皮下组织类疾病</b>		
皮肤病变	1 (2.6%)	0
<b>血管与淋巴管类疾病</b>		
高血压	1 (2.6%)	0
低血压	1 (2.6%)	1 (2.6%)
毛细血管渗漏综合征	1 (2.6%)	0

按照 NCI CTCAE 5.0 分级。

发生率 1%~10% (含 1%) 的实验室异常, 见表 4。

**表 4: II 期的临床试验中接受本品治疗的患者中发生率 1%~10% (含 1%) 的药物治疗相关的实验室异常 (N=39)**

首选术语 (PT)	II 期 N=39	
	所有级别 n(%)	≥ 3 级 n(%)
血甘油三脂升高	3(7.7%)	0
中性粒细胞百分比降低	3 (7.7%)	1(2.6%)

淋巴细胞百分比升高	3 (7.7%)	0
血葡萄糖升高	3 (7.7%)	0
纤维蛋白原分解产物增高	3 (7.7%)	0
脑利尿钠肽升高	3 (7.7%)	0
凝血酶原时间延长	3 (7.7%)	1(2.6%)
总胆汁酸增加	3 (7.7%)	0
中性粒细胞百分比升高	2 (5.1%)	0
单核细胞百分比降低	2 (5.1%)	0
嗜酸粒细胞计数降低	2 (5.1%)	0
巨细胞病毒检测阳性	2 (5.1%)	0
淋巴细胞百分比降低	2 (5.1%)	1(2.6%)
国际标准化比率升高	2 (5.1%)	0
活化部分凝血活酶时间延长	2 (5.1%)	1(2.6%)
淋巴细胞计数升高	2 (5.1%)	0
血免疫球蛋白 A 降低	2 (5.1%)	0
血免疫球蛋白 M 降低	2 (5.1%)	0
血肌酐升高	2 (5.1%)	0
网织红细胞百分比升高	1 (2.6%)	0
$\beta$ 2 微球蛋白升高	1 (2.6%)	0
体重降低	1 (2.6%)	0
单核细胞百分比升高	1 (2.6%)	0
嗜碱性粒细胞计数升高	1 (2.6%)	0
$\alpha$ 肿瘤坏死因子升高	1 (2.6%)	0
乙型肝炎 e 抗体阳性	1 (2.6%)	0
乙型肝炎核心抗体阳性	1 (2.6%)	0
乙型肝炎表面抗原阳性	1 (2.6%)	0
亮氨酸氨基肽酶升高	1 (2.6%)	0
单核细胞计数升高	1 (2.6%)	0
嗜碱性粒细胞百分比升高	1 (2.6%)	0
嗜酸粒细胞百分比升高	1 (2.6%)	0
嗜酸粒细胞百分比降低	1 (2.6%)	0
嗜酸粒细胞计数增多	1 (2.6%)	0

尿中尿胆原增加	1 (2.6%)	0
尿白蛋白阳性	1 (2.6%)	0
尿糖	1 (2.6%)	0
尿胆红素存在	1 (2.6%)	0
白细胞计数升高	1 (2.6%)	0
纤维蛋白降解物升高	1 (2.6%)	0
细胞因子增高	1 (2.6%)	0
网织红细胞百分比降低	1 (2.6%)	0
网织红细胞计数升高	1 (2.6%)	0
肌钙蛋白 I 升高	1 (2.6%)	0
脑脊液白细胞计数增多	1 (2.6%)	0
腺苷脱氨酶增加	1 (2.6%)	0
血 $\beta$ -D-葡聚糖升高	1 (2.6%)	0
血乳酸升高	1 (2.6%)	0
血白蛋白降低	1 (2.6%)	0
血肌酸磷酸激酶 MB 升高	1 (2.6%)	0
血肌酸磷酸激酶升高	1 (2.6%)	0
血胆固醇升高	1 (2.6%)	0

按照 NCI CTCAE 5.0 分级。

### 特殊关注的不良反应 (AESI)

- 细胞因子释放综合征 (CRS)

HY001201 临床试验中, CRS 发生率为 84.6% (33/39), 3 级的 CRS 发生率为 10.3% (4/39), 无 4 级 CRS, 无 CRS 导致的死亡病例。发生 CRS 的中位起始时间为回输后第 5 天 (范围: 1~10 天); 中位持续时间 9 天 (范围: 3~34 天)。常见症状为发热 (33/33, 100%)、低血压 (12/33, 36.4%) 和缺氧 (14/33, 42.4%)。28 例 (84.8%) 患者接受托珠单抗治疗, 27 例 (81.8%) 患者接受类固醇治疗。

注: CRS 分级按照 ASTCT 标准 (2019) 进行分级。

CRS 的监测和管理见【注意事项】。

- 免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS)

HY001201 临床试验中, ICANS 的发生率为 10.3% (4/39),  $\geq 3$  级 ICANS 的发生率为 7.7% (3/39), 均为 4 级, 无 ICANS 导致的死亡病例。ICANS 的中位起始时间为回输后第 9 天 (范围: 8~11 天), 中位持续时间 7 天 (范围:

---

2~9 天)。常见症状为意识水平下降 (3/4, 75%) 和癫痫发作 (3/4, 75%)。4 例发生 ICANS 的患者均伴发 CRS, 发生在 CRS 发生后 5~7 天。由于 ICANS 均在 CRS 期间发生, 患者均使用了托珠单抗和激素治疗 CRS 和 ICANS。同时, 患者也使用了甘露醇、咪达唑仑、地西洋、苯巴比妥钠、丙戊酸钠等药物来降颅压、镇静、抗癫痫。

注: ICANS 分级按照 ASTCT 标准 (2019) 进行分级。

ICANS 的监测和管理见【注意事项】。

- 严重感染 (≥3 级, 按照 CTCAE V5.0 标准)

HY001201 临床试验中, ≥3 级的感染发生率为 53.8% (21/39)。感染部位包括: 肺部感染、上呼吸道感染、皮肤、黏膜及软组织感染、血液感染、腹部和胃肠道感染和其他。感染的病原微生物包括病毒、细菌、真菌等。部分感染可能会危及生命或导致死亡。

严重感染的监测和管理见【注意事项】。

- 长期的血细胞减少

HY001201 临床试验中, 细胞回输后 28 天未缓解的≥3 级的血细胞减少发生率为 56.4% (22/39), 其中白细胞计数降低 38.5% (15/39)、血小板计数降低 33.3% (13/39)、中性粒细胞计数降低 33.3% (13/39)、贫血 30.8% (12/39)。细胞回输后 60 天未缓解的≥3 级的血细胞减少的发生率为 28.2% (11/39), 其中白细胞计数降低 17.9% (7/39)、血小板计数降低 10.3% (4/39)、中性粒细胞计数降低 17.9% (7/39)、贫血 15.4% (6/39)。

长期的血细胞减少的监测和管理见【注意事项】。

- 低丙种球蛋白血症

HY001201 临床试验中, 低丙种球蛋白血症的发生率为 66.7% (26/39), 无≥3 级低丙种球蛋白血症发生。其中 20 例 (20/26, 76.9%) 患者使用了人血丙种球蛋白治疗。

低丙种球蛋白血症的监测和管理见【注意事项】。

- 噬血细胞性淋巴组织细胞增生症 (HLH) /巨噬细胞活化综合征 (MAS)

HY001201 临床试验中, HLH/MAS 的发生率为 7.7% (3/39), 其中≥3 级的发生率为 2.6% (1/39)。HLH/MAS 中位发生时间为细胞输注后第 14 天 (范围: 10~33 天), 持续时间 10 天。

HLH/MAS 的监测和管理见【注意事项】。

## 【禁忌】

对本品活性成份或任何辅料成份有过敏者禁用。

## 【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细胞冻存袋和金属保护盒上的患者信息相匹配。如果不匹配，不能输注本产品。

## 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。

## 细胞因子释放综合征（CRS）

本品治疗可导致 CRS 发生，甚至是危及生命的 CRS，详见【不良反应】。注意回输前确保在输注现场有两次处方剂量的托珠单抗可用。患者接受本品输注后的 2 周内建议住院监测是否发生 CRS，并在接下来的 2 周内（输注后的第 3 周和第 4 周）建议生活在医疗机构附近继续观察是否有 CRS 的症状和体征。一旦患者出现 CRS 症状或体征应立即就医。

基于患者临床表现及早识别 CRS，评估并治疗其他原因引起的发热、低氧、低血压。一旦怀疑患者发生 CRS，参考表 5 进行处理。如果患者出现 2 级或更高级别 CRS（如对补液无反应的低血压，或低血氧需要吸氧）则应进行持续心电监护和血氧饱和度监测。严重 CRS 患者应考虑进行超声心动图检查以评估心功能。严重危及生命的 CRS 考虑重症监护支持。

表 5: CRS 分级和处理原则

分级	症状/指征 <sup>1</sup>	处理原则 <sup>2</sup>	支持治疗 <sup>3</sup>
1 级	发热（体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，伴或不伴其他体征），且排除其他发热原因	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 非甾体抗炎药控制体温；</li> <li>• 排除可能的感染病原（血、尿、痰培养、肺部影像学等）；</li> <li>• 如合并粒细胞缺乏应用广谱抗生素；</li> <li>• 如非甾体抗炎药应用后体温大于 <math>39^{\circ}\text{C}</math> 超过 10h 或持续性发热超过 3d，可考虑应用 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗（详见托珠单抗国内说明书）。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 感染筛查并经验性使用广谱抗生素；如中性粒细胞减少，可考虑使用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）；CAR-T 治疗中不推荐使用粒细胞-巨噬细胞集刺激因子（GM-CSF）；</li> <li>• 维持静脉输注液体进行水化；</li> <li>• 器官毒性的对症处理。</li> </ul>
2 级	发热伴低血压（不需应用升压药）和（或）低氧血症（需要低流量吸氧， $\leq 6$ 升/分）	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在上述 1 级 CRS 临床处理方案基础上，应用生理盐水 10~20mL/kg 加强补液治疗，如有必要可重复补液以维持血压；</li> <li>• 如低血压经补液治疗效果不佳，可考虑应用托珠单抗；</li> <li>• 低流量吸氧支持；</li> <li>• 如患者具有重度 CRS 高危因素（CAR-T 细胞输注 3d 内出现 CRS 表现、高肿瘤负荷、合并其他基础疾病）或低血压经托珠单抗治疗效果不佳或低灌注症状进展迅速，应用地塞米松 10mg 每 6h 1 次或甲泼尼龙 1~2mg/kg 每 6~12h 1 次。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 按需静脉补液；</li> <li>• 经两次静脉补液和激素/托珠治疗后仍持续存在的难治性低血压：启用血管加压药、考虑行超声心动图、并开始其他血流动力学监测方法；</li> <li>• 如出现持续心动过速，进行心电监护，心电图检查，监测肌钙蛋白和 BNP；</li> <li>• 如果治疗开始后 24 小时内没有改善，则按 3 级 CRS 管理；</li> <li>• 器官毒性的对症处理。</li> </ul>

分级	症状/指征 <sup>1</sup>	处理原则 <sup>2</sup>	支持治疗 <sup>3</sup>
3级	发热伴低血压（需要一种血管活性药维持血压）和（或）低氧血症（需要高流量鼻导管，>6升/分、面罩吸氧，无需机械通气）	<ul style="list-style-type: none"> <li>在2级 CRS 临床处理方案基础上，应用血管活性药物维持血压并进行心脏超声评估；</li> <li>应用托珠单抗联合糖皮质激素治疗，如疗效不佳地塞米松可加量至 20mg 每 6h 1 次；</li> <li>应用高流量吸氧；</li> <li>如上述治疗效果不佳，可考虑血浆置换。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>建议行超声心动图检查、并进行血流动力学监测；</li> <li>按需静脉补液和使用血管加压药；</li> <li>器官毒性的对症处理。</li> </ul>
4级	发热伴低血压（需要多种升压药，但不包括血管加压素）和（或）低氧血症（需正压机械通气，包括 CPAP, BiPAP 和气管插管）	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者应转移至 ICU 加强监护治疗；</li> <li>继续应用补液、托珠单抗、糖皮质激素、血管活性药物治疗，加强血流动力学监测；</li> <li>可应用大剂量甲泼尼龙（1g/d）冲击治疗，如临床症状好转，迅速减量；</li> <li>如果上述治疗效果不佳，可考虑行血浆置换。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ICU 监护和血流动力学监测；</li> <li>按需进行机械通气；</li> <li>按需静脉补液和使用血管加压药；</li> <li>器官毒性的对症处理。</li> </ul>

1. 分级依据：Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638.

doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758

2. 处理原则依据：《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）》中华血液学杂志, 2022,43(2) : 89-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.001

3. 支持治疗依据：Management of Immunotherapy-Related Toxicities (NCCN Clinical Practice Guidelines Version 3. 2023)

### 免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (ICANS)

本品治疗后可能会发生 ICANS，ICANS 多在 CRS 之后出现，也可能伴随 CRS 发生或在 CRS 之前发生。患者接受本品输注后的 2 周内建议住院监测是否发生 ICANS，并在接下来的 2 周内（输注后的第 3 周和第 4 周）生活在医疗机构附近继续观察是否有 ICANS 的症状和体征。一旦出现应及时给予治疗。

监测患者 ICANS 体征和症状，排除 ICANS 症状的其他原因。如果怀疑存在 ICANS，根据 ASTCT 对 ICANS 的分级建议，需综合 ICE 评分、意识水平、癫痫、运动功能情况、颅内压升高及脑水肿情况，对患者的 CAR-T 细胞相关的神经毒性

进行识别和分级。在此评分系统中，最终的 ICANS 分级是由最严重的事件决定的，即排除其他原因后，等级评定从重原则。具体参见表 6。

**表 6: ICANS 分级和处理原则**

分级	症状/体征 <sup>1</sup>	处理原则 <sup>2</sup>
1 级	ICE 评分 7~9 分 患者可自主苏醒 无颅内压升高、癫痫发作、脑水肿等	<ul style="list-style-type: none"> <li>支持治疗：吸氧补液、防止误吸等。</li> <li>避免使用中枢抑制性药物，可给予左乙拉西坦 750mg 每 12h 1 次口服预防癫痫发生。</li> <li>合并 CRS 时，建议 IL-6 受体拮抗剂托珠单抗（详见托珠单抗国内说明书）。</li> <li>脑电图（EEG）、头颅 CT/磁共振（MRI）、脑脊液检查（CSF）等密切监测，对高危患者推荐脑电图动态监测。</li> </ul>
2 级	ICE 评分 3~6 分 患者通过声音可唤醒 无颅内压升高、癫痫发作、脑水肿等	<ul style="list-style-type: none"> <li>继续 1 级 ICANS 的相关治疗。</li> <li>糖皮质激素治疗：可予地塞米松 10mg 每 6h 1 次或甲泼尼龙 1mg/kg 每 12h 1 次方案治疗，直到 ICANS 等级降为 1 级后，开始减量，3d 内减停。</li> <li>合并 CRS 时，按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗。如果合并 ≥2 级 CRS，可以考虑转入 ICU 治疗。</li> </ul>
3 级	ICE 评分 0~2 分 患者通过刺激可唤醒 1~2 级视神经乳头水肿或脑脊液压力 < 20 mmHg（272mmH <sub>2</sub> O） 可控制的癫痫发作 影像学上局灶性脑水肿	<ul style="list-style-type: none"> <li>继续 1 级 ICANS 的相关治疗。</li> <li>建议患者转入 ICU。</li> <li>糖皮质激素治疗：可予地塞米松 10mg 每 6h 1 次或甲泼尼龙 1mg/kg 每 12h 1 次方案治疗，直到 ICANS 等级降为 1 级后，开始减量，3d 内减停。</li> <li>合并 CRS 时，按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗。</li> <li>出现局灶性脑水肿，可给予大剂量糖皮质激素冲击治疗：可予甲泼尼龙每天 1g 的方案冲击治疗 2~3 天。</li> <li>镇静、抗癫痫、降颅压治疗。</li> <li>如果患者出现持续 ≥3 级 ICANS 考虑每 2~3 天复查神经影像学检查（CT 或 MRI）。</li> </ul>

4 级	<p>ICE 评 0 分</p> <p>需要强烈或重复的触觉刺激来唤醒或昏迷</p> <p>3~5 级视神经乳头水肿或脑脊液压力 <math>\geq 20</math> mmHg (272 mmH<sub>2</sub>O)</p> <p>危及生命不可控的癫痫发作</p> <p>影像学上弥漫性脑水肿</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 继续 1 级 ICANS 的相关治疗。</li> <li>• 建议患者转入 ICU，考虑行机械通气保护气道。</li> <li>• 大剂量糖皮质激素冲击治疗：可予甲泼尼龙每天 1g 的方案冲击治疗 2~3 天。</li> <li>• 合并 CRS 时，按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗。</li> <li>• 如果患者出现持续 <math>\geq 3</math> 级 ICANS 考虑每 2~3 天复查神经影像学检查（CT 或 MRI）。</li> <li>• 镇静、抗癫痫、降颅压治疗。</li> </ul>
-----	---	---

1. 分级依据：Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638.

doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758

2. 处理原则依据：《嵌合抗原受体 T 细胞治疗相关神经系统毒副反应管理中国专家共识（2022 年版）》中华血液学杂志, 2022,43(2) : 96-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.002; Management of Immunotherapy-Related Toxicities (NCCN Clinical Practice Guidelines Version 3. 2023)

### **严重感染 ( $\geq 3$ 级)**

合并全身性感染或合并有临床症状的感染患者不应使用本品。输注本品后患者可能会发生严重感染（包括危及生命或导致死亡的感染事件）。回输后发热除考虑 CRS 外，应注意患者是否合并感染，可根据医疗常规预防性给予抗生素；若出现发热性中性粒细胞减少，评估患者是否合并感染并可根据医疗常规给予广谱抗生素、补液以及对症支持治疗。

### **病毒再激活**

使用靶向 B 细胞的药物可能导致病毒再激活，HBV 再激活有可能导致爆发性肝炎、肝衰竭、死亡等严重后果。在临床试验中未观察到 HBV 再激活，但在单个核细胞采集前应按照临床常规对 HBV、HCV、HIV、EBV 和 CMV 等进行筛查。对既往乙肝感染以及乙肝核心抗体阳性的患者按照临床常规给予监测、预防和治疗以防病毒再激活。

### **长期的血细胞减少**

患者在接受清除淋巴细胞预处理和 CAR-T 细胞治疗后，患者可能出现血细胞减少症且持续数周。本品回输前后应注意监测血细胞计数。

### **低丙种球蛋白血症**

本品治疗后可能会出现 B 细胞发育不全和低丙种球蛋白血症。应在本品回输后定期监测免疫球蛋白水平，预防感染，必要时使用预防性抗生素和输注免疫球蛋白。

### **输液反应**

---

输液反应包括发热反应，系静脉输液时由致热源、药物、杂质、药液温度过低、药液浓度过高及输液速度过快等因素引起的发热反应。

从本品回输开始，须密切监测患者的症状和体征以及过敏反应。根据医生决定，给予适当的对症治疗和/或暂停输注，必要时应尽快咨询相应的专科医生进行相应检查与治疗。

### **过敏反应**

本品输注后可能发生过敏反应，包括严重的全身性过敏，可能由细胞冻存液二甲基甲砒（DMSO）引起。由临床医生决定，是否在治疗前给予对乙酰氨基酚和盐酸苯海拉明。若出现过敏反应应立即停止输注，迅速按照医疗常规进行治疗和处理。

### **噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（HLH）/巨噬细胞活化综合征（MAS）**

HLH/MAS 是一种由遗传性或获得性免疫调节异常导致的过度炎症反应综合征，以巨噬细胞和淋巴细胞的过度活化，促炎因子大量释放、淋巴组织细胞浸润和免疫介导多器官功能衰竭等免疫系统调节异常为特征。在 CAR-T 细胞治疗过程中，HLH/MAS 多继发于重度 CRS，且两者在临床表现有明显的重叠，故较难鉴别。由于其可能危及生命，临床中应予以重视，如发生相关事件及时进行处理。

### **肿瘤溶解综合征（TLS）**

尚未发现接受本品回输的患者发生 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。

### **继发性肿瘤发生**

尚未发现接受本品回输的患者发生继发性肿瘤。患者使用本品治疗后可能发生继发性恶性肿瘤，需要长期监测。一旦发现继发性 T 细胞相关恶性肿瘤，请联系合源生物科技（天津）有限公司，电话 400-652-5683，以获取进行相关样本采集和检测的指导。

### **活病毒疫苗**

未对本品注射后使用活疫苗的安全性进行过研究。建议清淋预处理前 6 周内直至本品用药后免疫恢复前不要注射活病毒疫苗（包括减毒活疫苗）。

### **对驾驶和机械操作的影响**

由于本品输注后可能发生神经系统相关不良反应，可能出现神经或精神状态改变。建议患者避免驾驶或操作重型或有潜在危险的机器，直至输注后至少 8 周或神经系统不良反应消退。

## **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

### **育龄期**

---

育龄期女性在接受本品治疗前，需核实其妊娠状态为阴性。

### **避孕措施**

需要使用氟达拉滨和环磷酰胺进行清淋预处理的患者，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。尚不知晓本品是否有可能传给胎儿。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 细胞发育不全或低丙种球蛋白血症。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。应权衡考虑母乳喂养的益处，母亲接受本品的临床需求和对接受哺乳的婴儿可能存在的潜在风险。

### **生育力**

目前尚无关于本品对于生育力影响的临床数据。

### **【儿童用药】**

未进行该项试验且无可靠参考文献。

### **【老年用药】**

未进行该项试验且无可靠参考文献。

### **【药物相互作用】**

未进行该项试验且无可靠参考文献。

### **【药物过量】**

暂无药物过量使用的报告。

本品临床试验中最高剂量为  $0.6 \times 10^8$  CAR-T 活细胞。不得超过该剂量。如发生超过该剂量的情况，请联系合源生物科技（天津）有限公司，电话 400-652-5683。

---

## 【临床药理】

### 作用机制

纳基奥仑赛注射液是通过基因修饰技术将靶向 CD19 的嵌合抗原受体（Chimeric antigen receptor, CAR）表达于 T 细胞表面而制备成的自体 T 细胞免疫治疗产品。本品输注至体内后会与表达 CD19 的靶细胞结合，激活受体中的 4-1BB（CD137）和 CD3 $\zeta$  共刺激域并同时激活下游信号通路，诱导 CAR-T 细胞的活化和增殖并产生对靶细胞的直接杀伤作用。激活的 CAR-T 细胞同时会激活一系列免疫反应并导致细胞因子、趋化因子的分泌，这种效应也会发挥对靶细胞的间接杀伤作用。

### 药效学

临床试验中，纳基奥仑赛注射液细胞回输后，通过检测 28 天内血清中细胞因子、铁蛋白以及 CRP 的浓度变化来评估药效学反应。药效学指标中 IL-6、IL-8、IL-10、IFN- $\gamma$ 、铁蛋白以及 CRP 的浓度在回输后均出现较为明显的升高，主要在回输后第 7 至第 10 天达到峰值，一般在第 28 天恢复到基线水平。

### 药代动力学

HY001201 临床试验（N=39）中，纳基奥仑赛注射液用于治疗成人复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病。纳基奥仑赛注射液（ $0.2 \times 10^8 \sim 0.6 \times 10^8$  CAR-T 活细胞）回输后，CAR-T 细胞表现出快速扩增并达到峰值，达峰后逐渐下降。在外周血中的达峰时间中位值约为回输后第 11 天。CAR-T 细胞可在治疗缓解（CR/CRi, Complete remission/ Complete remission with incomplete blood count recovery, 完全缓解/完全缓解伴血细胞不完全恢复）的患者体内长期存续，其中部分患者体内可存续 15 个月。

基线期肿瘤负荷 $>50\%$ 患者外周血中 CAR-T 细胞的  $C_{\max}$  中位值和  $AUC_{0-28d}$  中位值均高于肿瘤负荷 $\leq 50\%$ 患者的相应参数，分别为 1.31 倍和 2.39 倍。年龄（18~58 岁）、性别、ECOG 评分（0 和 1 分）和体重（43.5~108.4 kg）对本品在外周血中的  $C_{\max}$  和  $AUC_{0-28d}$  未见显著影响。外周血中 CAR-T 细胞的  $C_{\max}$  和  $AUC_{0-28d}$  与最佳疗效（是否达到 CR 或 CRi）未见显著相关性。回输后使用托珠单抗或皮质类固醇激素组的  $C_{\max}$  中位值和  $AUC_{0-28d}$  中位值均高于未使用托珠单抗或皮质类固醇激素组的相应参数。使用托珠单抗患者的  $C_{\max}$  中位值是未使用患者的 2.62 倍， $AUC_{0-28d}$  中位值是 3.00 倍。使用皮质类固醇激素患者的  $C_{\max}$  中位值是未使用患者的 2.08 倍， $AUC_{0-28d}$  中位值是 2.73 倍。

未进行本品的肝肾损害研究。

### 遗传药理学

未进行遗传药理学研究。

## 【临床试验】

本品用于治疗成人复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病适应症基于在中国进行的 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。

HY001201 是一项单臂、开放、多中心的 II 期研究，旨在评价本品在 CD19 阳性的复发或难治性 B 细胞型急性淋巴细胞白血病成人患者中的有效性和安全性。患者在本品输注前 5 天内接受清淋预处理化疗：氟达拉滨 25-30mg/m<sup>2</sup> /日，连续使用 3 天或 4 天；环磷酰胺 500mg/m<sup>2</sup> /日，连续使用 2 天或 300mg/m<sup>2</sup> /日，连续使用 3 天。患者在细胞回输前可接受桥接化疗以降低肿瘤负荷。本品以单次静脉输注，输注剂量范围为 0.36~0.6×10<sup>8</sup> CAR-T 活细胞。从单个核细胞采集到本品回输的中位时间为 27 天（范围：19~114 天），从清淋预处理结束到本品回输间隔的中位时间为 1 天（范围：1~17 天），平均输注时间为 8.8 分钟（标准差 5.17 分钟）。本品回输后患者按计划完成 28 天、2 个月、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月及后续每 3 个月一次的访视，评估疗效并收集安全性数据。

截至 2022 年 09 月 27 日，39 例患者完成回输和至少 3 个月的疗效和安全性评估。在 38 例可评估患者中，中位年龄为 33.5 周岁（范围：18~58 周岁），60.5% 为男性，81.6% 的患者筛选期疾病状态为难治，18.4% 的患者为既往造血干细胞移植后复发，18.4% 的患者为 Ph<sup>+</sup>，60.5% 的患者在筛选期骨髓原始幼稚淋巴细胞比例 >50%。68.4% 患者在清淋预处理前接受了桥接化疗以降低肿瘤负荷。

主要疗效终点由独立评审委员会（IRC）评估的 3 个月时的总体缓解率（Overall remission rate, ORR）（CR+CRi）为 65.8%，其中 CR 率为 52.6%，CRi 率为 13.2%。

研究者评估的 3 个月时 ORR、CR 率、CRi 率与 IRC 评估结果相同，在 3 个月时达 CR/CRi 的患者中，MRD 阴性率为 92.0%。

次要疗效终点：IRC 评估的 3 个月内的最佳缓解率（Best overall response, BOR）为 78.9%，其中 CR 率为 65.8%，CRi 率为 13.2%。研究者评估的 3 个月内的 BOR 为 81.6%，其中 CR 率为 65.8%，CRi 率为 15.8%。在 3 个月内达 CR/CRi 的患者中，MRD 阴性率为 100.0%。

达缓解的中位时间为 29 天（范围：25~32 天）。3 个月内达 CR 或 CRi 患者中，中位随访时间为 9.1 个月（范围：1.6~19.0 个月），中位持续缓解时间（DOR）未达到（95%CI：4.4 个月，-）。38 例接受本品治疗的患者中，中位随访时间 7.7 个月（范围为 1.2~19.0 个月），中位无复发生存期（RFS）未达到（95%CI：5.1 个月，-），中位无事件生存期（EFS）为 3.1 个月（95%CI：2.8, 5.1），中位总生存期（OS）未达到（95%CI：10.4 个月，-）。

表 7：3 个月时和 3 个月内临床研究有效性

	IRC 评估的 3 个月时的 ORR N=38	IRC 评估的 3 个月内的 BOR N=38
ORR（CR+CRi），n (%)	25(65.8%)	30 (78.9%)

95% CI	48.65, 80.37	62.68, 90.45
CR, n (%)	20(52.6%)	25 (65.8%)
95%CI	35.82, 69.02	48.65, 80.37
CRi, n (%)	5 (13.2%)	5 (13.2%)
95%CI	4.41, 28.09	4.41, 28.09

## 【药理毒理】

### 药理作用

纳基奥仑赛注射液是一种靶向 CD19 的基因修饰自体 T 细胞免疫治疗产品，可与表达 CD19 的肿瘤细胞和正常 B 细胞结合。靶向 CD19 的嵌合抗原受体（Chimeric antigen receptor, CAR）由 HI19a 单克隆抗体来源的单链抗体、CD8 $\alpha$  铰链区、CD8 $\alpha$  跨膜区、4-1BB 胞内共刺激结构域和 CD3 $\zeta$  活化结构域构成。CAR 识别 CD19 阳性表达的细胞后，4-1BB 和 CD3 $\zeta$  共刺激结构域激活下游级联信号，诱导 CAR-T 细胞的活化和增殖，释放炎性细胞因子，发挥对靶细胞的杀伤作用。

### 毒理研究

对 28 例患者及 3 例健康供者来源的 CAR-T 细胞产品的基因组插入位点进行了分析，未见关注基因附近有优先整合或存在插入偏好的证据。

尚未对纳基奥仑赛进行遗传毒性、生殖毒性、致瘤性研究。

## 【贮藏】

本品需要储存在气相液氮中( $\leq -120^{\circ}\text{C}$ )。复苏后的产品不能再次冻存。

本品必须通过预充好的气相液氮罐进行运输( $\leq -120^{\circ}\text{C}$ )，运输箱上附有专用标签，运输过程中不可辐照。

## 【包装】

本品封装于 EVA 材质的 50mL 细胞冻存袋内，次级包装为 EVA 材质的外包装袋，外加独立的金属保护盒。细胞冻存袋和金属保护盒均贴有标签，经过冷冻后保存于气相液氮罐中。

## 【有效期】

本品在气相液氮中( $\leq -120^{\circ}\text{C}$ )的保存有效期为 6 个月。

## 【执行标准】

---

YBS00862023

**【批准文号】**

附条件批准上市，国药准字 S20230065

**【上市许可持有人】**

名称：合源生物科技（天津）有限公司

注册地址：天津滨海高新区华苑产业区（环外）海泰发展三道 8 号 5 号楼

邮政编码：300384

产品热线：400-652-5683

传真号码：（022）23710088 转 8033

网址：<http://www.juventas.cn>

**【生产企业】**

企业名称：合源生物科技（天津）有限公司

生产地址：天津滨海高新区华苑产业区（环外）海泰发展三道 8 号 5 号楼

邮政编码：300384

产品热线：400-652-5683

传真号码：（022）23710088 转 8033

网址：<http://www.juventas.cn>