核准日期：2024年02月23日
修改日期：2024年11月15日

泽沃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。请勿将本品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糖皮质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发作及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：泽沃基奥仑赛注射液
商品名称：赛恺泽
英文名称：Zevorcabtagene Autoleucel Injection
汉语拼音：Zewoji Aolunsai Zhusheye

【成分】
本品的活性成份为泽沃基奥仑赛。泽沃基奥仑赛为表达靶向B细胞表面成熟抗原（BCMA）特异性嵌合抗原受体（CAR）的自体T细胞。
辅料为CART-CPM Ⅱ细胞冻存液（含二甲基亚砜、人血白蛋白）。

【性状】
本品为冻存的细胞混悬液，输注前需要复苏，复苏后的产品为无色至淡黄色或淡红色，轻微不透明至不透明细胞悬液。

【适应症】
用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者，既往经过至少3线治疗后进展（至少使用过一种蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂）。
本品为附条件批准上市，更多的有效性和安全性数据待上市后研究提供。

【规格】
目标剂量为1.5×10^8 CAR-BCMA阳性T细胞/剂量，以10mL~20mL/袋分装至1袋或均分至若干袋，每袋实际分装体积在标示体积基础上增加2.0mL。

【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
本品仅供自体一次性使用，推荐剂量为1.5×10^8 CAR-BCMA阳性T细胞。

2. 给药方法
输注前患者准备
✧ **预处理**
- 患者在淋巴细胞清除预处理前，需确认本品随时可用。
- 患者在计划输注本品前的2～5天内完成淋巴细胞清除预处理，推荐的方案为连续3天每天静脉注射氟达拉滨（25 mg/m²）和环磷酰胺（300 mg/m²）。临床医生也可根据患者的实际情况酌情对清淋方案剂量进行±20%调整。

✧ **输注前用药**
- 在计划输注时间前约半小时，建议给予患者解热镇痛和抗过敏药物，推荐解热药物如对乙酰氨基酚500～1000 mg 口服或吲哚美辛栓（消炎痛栓）50～100 mg塞肛联合抗组胺剂如盐酸异丙嗪12.5～50 mg，或相当剂量的同类药物。避免预防性使用全身性糖皮质激素。

产品接收
- 本品置于气相液氮运输罐运输至医疗机构，核对液氮罐封签信息。
- 接收本品时，需确认冻存袋包装盒标签患者信息与患者身份相符.若信息与患者不匹配，请勿取出本品,并请联电偿兴生命科技(上海）有限公司（电话：400-820-9056）。
  - ○ 核对包装盒标签患者信息与患者身份是否相符。如果不相符，请勿从包装盒中取出冻存袋。
  - ○ 取出冻存袋，核对冻存袋标签患者信息与患者信息是否相符。
- 确认冻存袋标签标识的总剂量符合输注剂量，检查产品包装的完整性，检查是否有破损或裂缝。如果产品出现任何问题，请致电偿兴生命科技（上海）有限公司（电话：400-820-9056）。
- 请使用COI/COC系统扫描本品标签二维码，确认接收。

输注前准备（细胞复苏）
- 提前确认好患者输注时间，安排好细胞复苏开始时间，使本品在患者就位时可用于输注。
- 确保在输注前和输注后有至少两次处方剂量的托珠单抗和急救设备可用。
- 确认水浴设施准备就绪，水温设置在38°C。
- 迅速将本品冻存袋置于水浴锅中复苏，水温应稳定在37～40°C，直至冻存袋中无可见的余冰。轻轻混合袋内容物，分散细胞团块。如仍留有可见的小团块，需继续温和晃动分散。将冻存袋从水浴中取出，擦干残留水渍。
- 如果有多袋产品，应一次一袋，逐袋复苏。确保前一袋输注完成后才能复苏下一袋。
- 冻存袋从内向外有内袋和外袋。如果复苏过程中外袋破损或胀气，应快速剪开外袋，取出内袋，置于水浴中复苏。复苏完成后，确认内袋完好无损，不影响后续输注使用。
- 如果内袋有任何破损或泄露，请停止操作并立即联系偿兴生命科技（上海）有限公司（电话：400-820-9056）。
- 本品复苏后，请尽快输注，必须在室温下2小时内完成输注。

输注给药
- 仅供自体使用，再次确认冻存袋标签患者信息和患者身份相符。
- 如患者外周静脉通路不良时，建议使用中心静脉通路输注本品。
- 本品请勿辐照。
- 本品输注采用不带白细胞滤器的输血器。如使用带滤膜的输血器，请确认滤膜孔径为200μm。
- 剪开冻存袋外袋，取出内袋，消毒输注袋口，连接0.9%氯化钠注射液预充的输血器。
- 在重力作用下滴注，建议滴注速率约2～5 mL/分钟，在30分钟内将本品所有内容物输入患者体内。
- 输注完毕后以0.9%氯化钠注射液冲洗管路，以确保细胞全部输入。
- 本品为自体T细胞制备的产品，剩余产品和使用后的包装袋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。

患者监测
- 在输注过程中和输注后4小时内需监测生命体征。如果患者的生命体征在输注后不稳定，则应根据临床指征持续观察直至生命体征稳定。输注本品后需在经评估和认证的医疗机构内观察至少14天，以便监测可能出现的细胞因子释放综合征（CRS）和其他不良反应，并得到治疗医生的及时诊治。
- 建议患者在输注本品后的4周内居住在经评估和认证的医疗机构附近，以便及时就诊获得相应的治疗。
- 指导患者输注后至少8周内避免驾驶或从事危险活动。

【不良反应】
1. 安全性总结
本品的安全性总结基于在复发/难治多发性骨髓瘤（R/R MM）患者中开展的一项Ⅱ期确证性临床试验（CT053-MM-01）中入组的前102例接受本品治疗的受试者数据（安全性数据集，SS）。安全性数据中位随访时间为248.0天。
在该102例受试者中，接受本品治疗后受试者的不良反应发生率为100%，≥3级不良反应发生率为100%，与本品相关的严重不良事件（SAE）发生率为37.3%。最常见的不良反应为血细胞减少、发热以及细胞因子释放综合征（CRS）等。

2. 临床研究中的不良反应
CT053-MM-01临床试验Ⅱ期共有102例多发性骨髓瘤患者接受了本品回输。其中有7例受试者不满足方案要求的复发/难治要求（入组时疾病稳定）。1例受试者接受低于方案剂量20%的细胞回输。
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（≥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，进行如下描述：
十分常见的药物不良反应（发生率≥10%）包括：中性粒细胞计数降低，发热，白细胞计数降低，细胞因子释放综合征，淋巴细胞计数降低，血小板计数降低，低丙种球蛋白血症（实验室检查IgG < 500 mg/dL，低丙种球蛋白血症，血免疫球蛋白G降低），血清铁蛋白升高（血清铁蛋白升高，高铁蛋白血症），贫血，C反应蛋白升高，肝功能异常（天门冬氨酸氨基转移酶升高，丙氨酸氨基转移酶升高，γ-谷氨酰转移酶升高，肝功能异常），血乳酸脱氢酶升高，纤维蛋白D一二聚体升高，低钾血症，凝血障碍（血纤维蛋白原降低，凝血酶原时间延长，凝血酶时间延长，活化部分凝血活酶时间延长，凝血障碍，国际标准化比率升高，低纤维蛋白原血症，弥散性血管内凝血），低钙血症，呼吸道感染（感染性肺炎，上呼吸道感染，鼻窦炎，支气管炎，鼻咽炎，扁桃体炎，呼吸道感染，咽炎），淋巴细胞计数升高，血肌酐升高，血碱性磷酸酶升高，低白蛋白血症（低白蛋白血症，血白蛋白降低），纤维蛋白降解物升高，低钠血症，低血压，高甘油三酯血症（高甘油三酯血症，血甘油三酯升高），高尿酸血症（高尿酸血症，血尿酸升高），α-羟丁酸脱氢酶升高，降钙素原增高，腹泻，低磷血症，咳嗽（咳嗽，咳痰），缺氧（缺氧，血氧饱和度降低），血胆红素升高，低球蛋白血症（球蛋白降低，低球蛋白血症，血免疫球蛋白M降低，血免疫球蛋白A降低），呕吐，心动过速（窦性心动过速，心动过速），乏力（乏力，疲乏），血尿素升高，低镁血症，血尿症（尿潜血阳性，尿红细胞阳性，血尿症），结合胆红素升高，寒战，脑利尿钠肽升高，体重降低，食欲减退（食欲减退，摄食量减少），恶心。
常见的药物不良反应（发生率1%～10%）包括：血纤维蛋白原升高，水肿（外周水肿，全身性水肿，面部水肿），胸部不适，白细胞增多症，心电图异常（心电图T波异常，心电图P波异常，心电图Q波异常，心电图QRS波群异常，心电图QT间期延长，心电图ST段异常，心电图ST-T段变化，心电图U波异常，心电图高电压），单核细胞计数降低，单核细胞计数升高，呼吸困难，头痛，高胆固醇血症（高胆固醇血症，血胆固醇升高），高磷酸血症，血肌酸磷酸激酶升高（血肌酸磷酸激酶升高，血肌酸磷酸激酶MB升高），感染-未指明病原（感染，发热性感染，肛门感染，睑腺炎，中性粒细胞减少性感染），尿路感染（尿路感染，尿路炎症），腹部不适（腹胀，腹部不适），头晕，骨骼肌肉疼痛（肌痛，骨痛，关节痛），低氯血症，肌钙蛋白升高（肌钙蛋白Ⅰ升高，肌钙蛋白升高，肌钙蛋白T升高），尿白细胞阳性，低蛋白血症，病毒感染（带状疱疹，口腔疱疹），N-末端脑利钠肽激素原增加，蛋白尿（蛋白尿，尿蛋白检出），高氯血症，尿糖检出，总胆汁酸增加，低血糖，便秘，高血压（血压升高，高血压），失眠（失眠，睡眠质量差），淀粉酶升高，高镁血症，尿白细胞酯酶阳性，尿中尿胆原增加，凝血酶原水平降低，细胞因子增高（细胞因子增高，白介素水平升高），乙型肝炎核心抗体阳性，寒热不耐受，高血糖症，血乳酸升高（高乳酸血症，血乳酸升高），呼吸性碱中毒，胸腔积液，心悸，β2微球蛋白升高，谷氨酸脱氢酶升高，活化部分凝血活酶时间缩短，抗凝血酶Ⅲ抗体减少，凝血酶原时间比率升高，血肌酸磷酸激酶降低，血葡萄糖升高，脂肪酶升高，中性粒细胞计数升高，代谢性酸中毒，肿瘤溶解综合征，乙型肝炎，真菌感染（胃肠真菌感染，口腔真菌感染，真菌感染），腹痛（上腹痛，腹痛），口腔黏膜炎（口腔溃疡，口腔黏膜炎），带状疱疹后神经痛，紫癜，高钾血症，脓抑素C升高，红细胞沉降率升高，脑钠肽激素原增加，尿酮体存在，前白蛋白降低，全血细胞计数减少，嗜酸粒细胞计数降低，腺苷脱氨酶增加，血肌红蛋白升高，血叶酸降低，乙型肝炎表面抗体阳性，发热性中性粒细胞减少症，电解质失衡，胆囊炎（胆囊炎，急性胆囊炎），乙型肝炎再激活，肺不张，胃肠出血，四肢静脉血栓形成，房颤，心力衰竭，免疫效应细胞相关性神经毒性综合征，皮疹。

（1）不良反应列表
发生率≥10%的不良反应总结于下表1。

表1：CT053-MM-01研究中接受泽沃基奥仑赛注射液输注的受试者中发生率≥10%的不良反应总结

MedDRA系统器官分类	受试者例数（N=102）n(%)			
首选术语不良反应总结	**所有级别**	**3级**	**4级**	**5级**
免疫系统疾病				
细胞因子释放综合征	92（90.2）	5（4.9）	2（2.0）	0
低丙种球蛋白血症	79（77.5）	4（3.9）	0	0
实验室检查IgG < 500 mg/dL	76（74.5）			
低丙种球蛋白血症	26（25.5）	4（3.9）	0	0
血免疫球蛋白 G 降低	1（1.0）	0	0	0
各类检查				
中性粒细胞计数降低	95（93.1）	35（34.3）	56（54.9）	0
白细胞计数降低	93（91.2）	33（32.4）	45（44.1）	0
淋巴细胞计数降低	86（84.3）	33（32.4）	38（37.3）	0
血小板计数降低	86（84.3）	27（26.5）	34（33.3）	0
血清铁蛋白升高	70（68.6）	14（13.7）	2（2.0）	0
血清铁蛋白升高	69（67.6）	14（13.7）	2（2.0）	0
高铁蛋白血症	2（2.0）	0	0	0
C 反应蛋白升高	65（63.7）	7（6.9）	0	0
全身性疾病及给药部位各种反应				
发热	95（93.1）	11（10.8）	0	0
乏力	14（13.7）	2（2.0）	0	0
乏力	11（10.8）	1（1.0）	0	0
疲乏	3（2.9）	1（1.0）	0	0
寒战	12（11.8）	0	0	0
血液及淋巴系统疾病				
贫血	68（66.7）	34（33.3）	1（1.0）	0
凝血障碍	40（39.2）	3（2.9）	0	0
血纤维蛋白原降低	23（22.5）	2（2.0）	0	0
凝血酶原时间延长	14（13.7）	0	0	0
凝血酶时间延长	13（12.7）	0	0	0
活化部分凝血活酶时间延长	12（11.8）	0	0	0
凝血障碍	6（5.9）	0	0	0
国际标准化比率升高	5（4.9）	0	0	0
低纤维蛋白原血症	4（3.9）	1（1.0）	0	0
弥散性血管内凝血	2（2.0）	0	0	0
代谢及营养类疾病				
低钾血症	41（40.2）	10（9.8）	3（2.9）	0
低钙血症	38（37.3）	8（7.8）	1（1.0）	0
低白蛋白血症	26（25.5）	0	0	0
低白蛋白血症	23（22.5）	0	0	0
血白蛋白降低	3（2.9）	0	0	0
低钠血症	25（24.5）	1（1.0）	0	0
高甘油三酯血症	23（22.5）	4（3.9）	0	0
高甘油三酯血症	16（15.7）	2（2.0）	0	0
血甘油三酯升高	9（8.8）	2（2.0）	0	0
高尿酸血症	23（22.5）	1（1.0）	0	0
高尿酸血症	22（21.6）	1（1.0）	0	0
血尿酸升高	2（2.0）	0	0	0
低磷血症	20（19.6）	0	0	0
低镁血症	13（12.7）	1（1.0）	0	0
食欲减退	11（10.8）	0	0	0
食欲减退	8（7.8）	0	0	0
摄食量减少	3（2.9）	0	0	0
肝胆系统疾病				
肝功能异常	65（63.7）	17（16.7）	6（5.9）	0
天门冬氨酸氨基转移酶升高	57（55.9）	16（15.7）	6（5.9）	0
丙氨酸氨基转移酶升高	38（37.3）	4（3.9）	0	0
γ-谷氨酰转移酶升高	24（23.5）	6（5.9）	0	0
肝功能异常	7（6.9）	0	0	0
感染及侵染类疾病				
呼吸道感染	31（30.4）	20（19.6）	0	1（1.0）
感染性肺炎	24（23.5）	19（18.6）	0	1（1.0）
上呼吸道感染	12（11.8）	2（2.0）	0	0
MedDRA系统器官分类	**受试者例数 （N=102）n(%)**			
首选术语不良反应总结	**所有级别**	**3级**	**4级**	**5级**
鼻窦炎	2（2.0）	0	0	0
支气管炎	2（2.0）	1（1.0）	0	0
鼻咽炎	1（1.0）	0	0	0
扁桃体炎	1（1.0）	0	0	0
呼吸道感染	1（1.0）	0	0	0
咽炎	1（1.0）	0	0	0
呼吸系统、胸及纵隔疾病				
咳嗽	19（18.6）	0	0	0
咳嗽	17（16.7）	0	0	0
咳痰	10（9.8）	0	0	0
缺氧	19（18.6）	4（3.9）	0	0
缺氧	13（12.7）	4（3.9）	0	0
血氧饱和度降低	6（5.9）	0	0	0
胃肠系统疾病				
腹泻	21（20.6）	0	0	0
呕吐	16（15.7）	0	0	0
恶心	11（10.8）	0	0	0
血管与淋巴管类疾病				
低血压	24（23.5）	5（4.9）	0	0
心脏器官疾病				
心动过速	15（14.7）	0	0	0
窦性心动过速	14（13.7）	0	0	0
心动过速	1（1.0）	0	0	0
肾脏及泌尿系统疾病				
血尿症	13（12.7）	0	0	0
尿潜血阳性	11（10.8）	0	0	0
尿红细胞阳性	3（2.9）	0	0	0
血尿症	2（2.0）	0	0	0

注：
数据来源：CT053-MM-01 Ⅱ期临床试验，数据截止日期为2022年6月30日。
细胞因子释放综合征按照ASTCT 2019标准分级，其余不良反应按照 NCI CTCAE 5.0分级。

十分常见的（发生率≥10%）的与清淋相关的不良事件包括（从输注当天算起）：淋巴细胞计数降低，白细胞计数降低，中性粒细胞计数降低，血小板计数降低，贫血，低钾血症，肝功能异常（天门冬氨酸氨基转移酶升高，丙氨酸氨基转移酶升高，γ-谷氨酰转移酶升高，肝功能异常），C 反应蛋白升高，低钙血症，呼吸道感染（感染性肺炎，上呼吸道感染，鼻窦炎，呼吸道感染），纤维蛋白 D 一二聚体升高，血清铁蛋白升高（血清铁蛋白升高，高铁蛋白血症），发热，血乳酸脱氢酶升高，凝血障碍（血纤维蛋白原降低，凝血酶原时间延长，活化部分凝血活酶时间延长，凝血障碍，凝血酶时间延长，低纤维蛋白原血症），低白蛋白血症（低白蛋白血症，血白蛋白降低），低钠血症，高甘油三酯血症（高甘油三酯血症，血甘油三酯升高），高尿酸血症（高尿酸血症，血尿酸升高），降钙素原增高，食欲减退（食欲减退，摄食量减少），血碱性磷酸酶升高。

（2）特别关注的不良反应/不良事件
- **细胞因子释放综合征（CRS）**

90.2%（92/102）受试者发生CRS，其中6.9%（7/102）受试者发生3级及以上CRS，分别为5例3 级，2例4级。输注至首次CRS中位发生时间为4.0天（1，14），CRS中位持续时间为6.0天（1，22）。发生率≥5%的CRS相关不良事件包括：发热90.2%（92/102）、低血压20.6%（21/102）、缺氧12.7%（13/102）、血清铁蛋白升高11.8%（12/102）、C反应蛋白升高10.8%（11/102）及血氧饱和度降低5.9%（6/102）。
64.7%（66/102）受试者使用了托珠单抗，31.4%的受试者仅使用 1 次托珠单抗，14.7%的受试者使用 2 次托珠单抗，18.6%的受试者使用 3–6 次托珠单抗；托珠单抗的中位给药次数为 2 次，每次 CRS 托珠单抗的平均使用剂量中位数为 7.68 mg/kg。24.5%（25/102）的患者使用激素治疗，21.6%（22/102）同时使用托珠单抗和激素治疗。所有 CRS 事件的转归均为“痊愈”。
CRS的监测和管理见【警告】和【注意事项】。
- **神经毒性**

20.6%（21/102）受试者至少发生一次与输注相关的神经毒性，严重程度均为1–2 级，无受试者发生≥3 级治疗相关神经毒性。
各类神经系统疾病的发生率为 16.7%（17/102），精神病类的发生率为5.9%（6/102）。包括：头痛 7.8%（8/102）、头晕 6.9%（7/102）、失眠 3.9%（4/102）、带状疱疹后神经痛 2.9%（3/102）、免疫效应细胞治疗相关神经毒性综合征（ICANS）2.0%（2/102）、嗜睡、感觉减退、神经病学症状、倦怠及睡眠质量差各 1 例（1.0%）。
2 例发生 ICANS的受试者，严重程度均为 1 级，症状分别为神经病学症状及反应迟缓，转归均为“痊愈”，均未使用托珠单抗及糖皮质激素，1 例患者预防性使用左乙拉西坦片。
神经毒性的监测和管理见【警告】和【注意事项】。
- **血液学毒性**

98例（96.1%）受试者发生了输注相关的≥3 级血液学毒性 AE。血液学毒性特别关注延长的血细胞减少和反复发作的血细胞减少。
输注后延长的血细胞减少定义为受试者在细胞输注后第一个月内（≤30 天）发生的 3/4 级血液学毒性，第一月内的最后一次实验室检查（≤30 天）未能恢复到 2 级及以下。54.9%（56/102）受试者发生任意类型延长的血细胞减少，21.6%（22 /102）受试者发生贫血、36.3%（37 /102）受试者发生中性粒细胞减少、27.5%（28 /102）受试者发生血小板减少、9.8%（10 /102）受试者发生淋巴细胞减少。中位恢复时间分别为 57 天、57 天、56.5天和50.5天。
反复发作的血细胞减少定义为细胞输注30天内血细胞减少恢复至2级及以下、但30天后再次或者新发生的3/4 级血细胞减少（中性粒细胞减少，血小板降低，血红蛋白降低，淋巴细胞减少）。本研究中可观察到≥3次的上述血液学毒性发生。30.4%（31/102）受试者发生3级及以上中性粒细胞减少，共57例次，单次恢复中位时间最长可达20天；13.7%（14/102）受试者发生3级及以上血小板减少，共25例次，单次恢复中位时间最长可达178天；12.7%（13/102）受试者3级及以上血红蛋白降低，共24例次，单次恢复中位时间最长可达30天；5.9%（6/102）受试者发生3级及以上淋巴细胞减少，共13例次，单次恢复中位时间最长可达31天。
延长的血细胞减少监测和管理见【注意事项】。
- **嗜血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH）/巨噬细胞活化综合征（MAS）**

CT053-MM-01的Ⅱ期研究中，1例患者在输注本品后9天发生3级HLH/MAS，此患者同时合并3级CRS，给予皮质醇激素及托珠单抗治疗后2周内恢复。
HLH/MAS的监测和管理见【注意事项】。
- **CAR-T治疗相关的≥2级输液相关反应**

CT053-MM-01的Ⅱ期研究中，没有受试者发生输液相关反应。在计划输注时间前约半小时建议给予患者解热镇痛和抗过敏药物，见【用法用量】项下“2. 给药方法”。

【禁忌】
对本品的活性成份或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】
重要注意事项：
继发性恶性肿瘤
国外已经报告CAR-T产品治疗后出现继发性肿瘤（包括T细胞淋巴瘤）的病例。在本品注册临床试验中尚未发现接受回输的受试者发生继发性恶性肿瘤。使用本品后可能发生继发性恶性肿瘤，需要终生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，请联系偿兴生命科技（上海）有限公司进行报告，以获取进行相关样本采集和检测的指导。

1. 一般注意事项
- 本品仅限于自体使用，在使用前需要将患者信息与本品冻存袋上的患者标识核对一致。如不一致，禁止使用本品。
- 本品使用前需要有经验的临床医生评估患者情况，如有未恢复的严重不良反应如肺部及心脏功能等，未控制的活动性感染及活动性移植物抗宿主病等情况，需延迟输注本品。
- 接受本品治疗后，不应献血，捐献器官、组织或细胞用于移植等。
- 患者预处理方案如使用氟达拉滨及环磷酰胺等药物时，请注意相关说明书中要求。

2. 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。

3. 细胞因子释放综合征（CRS）
本品治疗可导致CRS发生，基至是危及生命的CRS，详见【不良反应】。
本品回输前确保在输注现场有两次处方剂量的托珠单抗可用。建议患者在医疗机构输注本品后的14天内住院监测是否发生CRS，并在第3周和第4周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2进行处理。如果患者出现2级或更高级别的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 2：CRS分级和管理指南

CRS分级*	抗IL-6治疗[f]	皮质类固醇激素[h,c]	支持治疗
1级 发热（≥38°C）	● 对于 CRS 持续时间长（>3 天）或有明显症状，合并盆腔和/或大于 65 岁的患者，考虑使用托珠单抗（详见托珠单抗国内说明书）[f,g]。	● 回输早期（< 回输后 72h）发生 CRS 时，考虑地塞米松[d] 10mg IV，q24 小时处理。	● 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）[g]； ● 维持静脉输注液体进行水化； ● 器官毒性的对症处理[b]。
2级 发热[a]（≥38°C），伴无需升血压药物治疗的低血压和/或需低流量（≤6升/分）鼻导管吸氧治疗的低血氧	● 托珠单抗静脉输注。[b]如果症状没有改善，8 小时后托珠单抗可再次给药；24 小时内给药不超过 3 次，总共最多给药 4 次[c]。	● 对于在 1-2 剂抗 IL-6 治疗后的持续性难治性低血压：考虑使用地塞米松[d] 10mg IV，q12-24 小时处理（取决于所用产品）[g]。	● 按需静脉补液； ● 经两次静脉补液和托珠单抗治疗后仍持续存在的难治性低血压：启用血管加压药、考虑转入重症监护病房（ICU）、考虑行超声心动图、并开始其它血流动力学监测方法；如出现持续心动过速，进行心电监护，心电图检查，检测肌钙蛋白和BNP； ● 如果抗 IL-6 治疗开始后 24 小时内没有改善，则按 3 级 CRS 管理； ● 器官毒性的对症处理[b]。
3级 发热[a]（≥38°C），伴需一种升血压药物（±抗利尿激素）治疗的低血压和/或需高流量（>6升/分）鼻插管，面罩、非重复呼吸面罩或文丘里面罩吸氧治疗的低血氧	● 如果托珠单抗 24 小时内未达给药剂量上限，按照 2 级 CRS 进行治疗[b]。	● 地塞米松[d]10mg IV q6-12 小时（取决于所用产品）[g]。如果未改善，按照 4 级 CRS 处理。	● 转入 ICU、行超声心动图检查、并进行血流动力学监测； ● 给氧； ● 按需静脉补液和使用血管加压药； ● 器官毒性的对症处理[b]。
4级 发热[a]（≥38°C），伴需多种升血压药物（不包括抗利尿激素）治疗的低血压和/或需正压（如CPAP BiPAP、插管或机械通气）治疗的低血氧	● 如果托珠单抗 24 小时内未达给药剂量上限，按照 2 级 CRS 进行治疗[b]。	● 地塞米松[d]10mg IV q6 小时。如果未改善，考虑使用 3 次甲强龙 1-2g/天(取决于所用产品)[g]；必要时可 q12 小时重复给药，后续按临床逐渐减量[c]或考虑使用其他治疗[f]。	● ICU 监护和血流动力学监测； ● 按需进行机械通气； ● 按需静脉补液和使用血管加压药； ● 器官毒性的对症处理[b]。

*根据 ASTCT 标准（2019）进行分级，处理原则参照NCCN指南（2023.v3）。
[f]国家药品监督管理局（NMPA）批准的抗IL-6治疗生物类似药且具有CRS适应症的可以替代托珠单抗。

#请根据每种药物的说明书。
a.发热的定义是需要排除任何其他原因所致的体温≥38℃。发生CRS的病人可以使用解热剂或抗细胞因子药物进行治疗，如托珠单抗或类固醇药物，发热不再用于更高级别的CRS严重程度分级。这种情况下，CRS等级由与其他原因无关的低血压或低血氧中更严重的事件决定。
b.每次给药后需要评估是否需要继续给药。
c.对于接受糖皮质激素治疗CRS的患者，强烈推荐预防性抗真菌治疗。
d.地塞米松可使用其等效剂量的皮质类固醇激素药物，如甲强龙。
e.如，甲强龙1000mg/天使用3天，然后快速递减至250mg q12h使用2天，125mg q12h使用2天，60mg q12h使用2天。
f.可考虑其他药物，如芦可替尼、环磷酰胺、IVIG、ATG、鞘内化疗或体外细胞因子吸附与连续肾脏替代治疗（CRRT）。据 报道使用这些治疗的经验有限。使用这些疗法应评估潜在的安全问题（如感染风险）。
g. CAR-T治疗中不推荐使用GM-CSF。
h. 器官毒性应进行全面检查和适当的管理。
本品临床研究中3–4级CRS发生率低，处理原则参考指南推荐内容，可根据临床实际调整皮质类固醇激素使用剂量。

4. 神经毒性
本品治疗后可能发生神经毒性，CT053-MM-01的II期临床试验中无受试者发生≥3 级治疗相关神经毒性（与清淋和/或CT053输注相关），详见【不良反应】。神经毒性发生可能与高肿瘤负荷、既往存在的神经系统疾病及CRS的严重程度等相关。
在医疗机构输注本品后，应每天监测患者的神经毒性的体征和症状，持续14天，在治疗后4周内应生活在医疗机构附近继续监测神经毒性相关症状和体征，一旦出现应及时就诊治疗。
监测患者神经系统毒性的体征和症状，排除其他病因或疾病本身引起的病症。如果怀疑存在神经毒性，对严重或危及生命的神经毒性提供重症监护支持治疗并按照表3中的建议进行处理。
如果在神经毒性事件期间怀疑同时发生CRS，则给予：
- 更积极的皮质类固醇干预（根据表2和表3中CRS 和神经毒性分级）
- 抗IL-6治疗，如托珠单抗（根据表2中CRS 分级）
- 抗癫痫药物（根据表3中神经毒性分级处理原则）

表 3：神经毒性分级和处理建议

ICANS 等级[a]	不合并 CRS 的处理[f]	合并 CRS 的处理
1 级 ICE[b]评分 7-9 分或意识水平降低[c]：能自然唤醒	支持治疗[g]。	● 考虑使用托珠单抗（详见托珠单抗国内说明书）[i]；
2 级 ICE 评分 3-6 分 或意识水平降低：能通过声音唤醒	● 支持治疗[g]； ● 使用地塞米松[h] 10mg IV 后重新评估，如症状持续，每 6-12 小时重复使用。	● 按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗治疗； ● 如果合并≥2 级 CRS，可以考虑转入 ICU 治疗。
3 级[d] ICE 评分 0-2 分 （如果 ICE 评分为 0，但患者觉醒（如完全性失语）并能够进行评估） 或意识水平降低：仅能通过触觉唤醒或癫痫：	● 建议采取 ICU 监护； ● 使用地塞米松 10mg-20mg IV q6 小时或等效剂量甲强龙 IV q12 小时；[h] ● 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）；	● 按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗治疗
● 任何有临床意义的可以快速缓解的局灶或全身性癫痫发作 ● 医疗干预可以缓解的脑电图显示的非惊厥性癫痫发作 或颅内压升高，神经成像显示病灶/局部脑水肿[e]		
4 级[d] ICE 评分 0 分（患者昏迷且不能完成评估） 或意识水平降低： ● 昏迷，或 ● 不能被唤醒，或需要剧烈/反复触觉刺激才可以唤醒 或癫痫： ● 危及生命的持续性癫痫发作（> 5 min），或 ● 反复癫痫发作，期间未能恢复到基线水平 或运动障碍： ● 严重局部运动能力减弱，例如轻偏瘫或下肢轻瘫 或颅内压升高/脑水肿，合并以下症状： ● 神经影像显示弥漫性脑水肿[d]，或 ● 去大脑或去皮质姿势，或 ● 脑神经 VI 级麻痹，或 ● 视乳头水肿，或 ● 库欣氏三联征	● ICU 监护，考虑行机械通气保护气道； ● 大剂量糖皮质激素[b,c]； ● 如果患者出现持续≥3 级 ICANS，考虑每 2-3 天复查神经系统影像学检查（CT 或 MRI）； ● 遵循机构指南治疗癫痫发作。	● 按照 1 级 ICANS 处理原则使用托珠单抗治疗。

注：ICANS 分级根据 ASTCT 标准（2019）进行分级。ICANS 级别由不能用其它原因解释的评估指标中列出的最高级别的事件决定（ICE 评分、意识水平、癫痫、运动能力异常、颅内压增高/脑水肿）。
a. 可能发生的并与免疫效应细胞疗法可能相关的其他体征或症状，如头痛、震颤、肌阵挛、无保持固定姿势能力和幻觉，尽管不用于 ICANS 分级，仍需要注意并给予直接的治疗。
b. ICE 评分中，如能正确完成以下的一项任务得 1 分（总分为 10 分）：1）定位到年、月、市、医院（共 4 分）；2）命名 3 个对象，例如，指向时钟、笔、按钮（共 3 分）；3）完成简单的指令，例如，伸出 2 根手指或闭上眼睛和伸出舌头（共 1 分）；4）写一句标准的语句，例如，“中国的国旗是五星红旗”（共 1 分）；5）从 100 按十倒数（共 1 分）。
c. 意识水平降低应排除其他原因（如，未使用镇静药物）。
d. 需对患者进行乳头状水肿或其他颅内压升高的症状的评估。如果颅内压不高，3-4 级的神经毒性的患者可考虑行诊断性腰椎穿刺，测脑脊液压力，并送样本至少进行培养、药敏、细胞学、生化、病毒学检测。
e. 无论是否合并脑水肿，颅内出血均不属于神经毒性特征，且不用于 ICANS 分级。可以根据 CTCAE v5.0 标准对其进行分级。
f. 使用地塞米松预防 CRS 可能增加 4 级 ICANS 和持续神经毒性的风险。
g. 支持治疗：
- 气道保护；防止误吸