

医疗专业人员手册

高罗华®(格菲妥单抗)

最大限度降低细胞因子释放综合征和燃瘤反应风险的重要安全性信息

供医疗专业人员使用

本教育材料由罗氏公司提供，不含任何药物推广和商业宣传目的，为进一步降低重要特定风险，告知用药安全相关信息和药品风险管理措施所需，仅适用于医疗卫生专业人士。

重要安全性信息

本指南旨在提供关于管理格菲妥单抗相关重要已识别风险，包括细胞因子释放综合征(CRS)、燃瘤反应和神经毒性(包括免疫效应细胞相关性神经毒性综合征[ICANS])的信息。

如果您正在开具高罗华[®]处方，请填写患者卡，并向所有接受格菲妥单抗治疗的患者提供一张患者卡，使患者了解**CRS**和神经毒性(包括**ICANS**)的症状，并告知其在出现任何**CRS**或/和神经毒性(包括**ICANS**症状)症状的情况下需要立即就医。还应建议患者随时携带患者卡，并向任何可能对其实施治疗的医疗卫生专业人员出示患者警示卡。

如需获取患者卡复印件，请电话联系:8008208780(固话) 或 4008208780(手机)(人工接听时间周一至周五 9:00-17:00)。

提醒医疗服务提供者确保在格菲妥单抗给药现场可立即获得托珠单抗。

更多信息请参见高罗华[®]的中文说明书。

浏览以下章节，以了解更多关于管理**CRS**、燃瘤反应和神经毒性(包括**ICANS**)的信息：

1. 什么是格菲妥单抗？	4
2. 与格菲妥单抗使用相关的重要已识别风险：	4
3. 细胞因子释放综合征风险最小化指南	4
3.1 什么是细胞因子释放综合征？	4
3.2 格菲妥单抗给药前的预处理和前驱用药	4
3.3 格菲妥单抗预防性用药和阶梯剂量递增给药	6
3.4 CRS分级	7
3.5 CRS的管理	7
4. 燃瘤反应风险最小化指南	9
4.1 什么是燃瘤反应？	9
4.2 燃瘤反应和格菲妥单抗	10
4.3 患者监测	10
5. 神经毒性(包括ICANS)风险最小化指南	10
5.1 什么是神经毒性(包括ICANS)？	10
5.2 ICANS分级评估	11
5.3 神经毒性(包括ICANS)和格菲妥单抗	12
6. 不良事件报告	13
7. 参考文献：	13

1. 什么是格菲妥单抗？

格菲妥单抗是一种“2:1”型T细胞双特异性全人源化单克隆抗体，可通过两个抗原结合片段(Fab)结构域与B细胞表面的人CD20结合，并通过一个Fab结构域与T细胞表面T细胞受体(TCR)复合物中的人CD3ε亚基(CD3ε)结合。该分子以人IgG1同种型为基础，但其Fc部分不与Fcγ受体(FcγR)和补体(C1q)结合。

2. 与格菲妥单抗使用相关的重要已识别风险：

- 细胞因子释放综合征(CRS)
- 燃瘤反应
- 神经毒性(包括ICANS)

3. 细胞因子释放综合征风险最小化指南

3.1 什么是细胞因子释放综合征？

与免疫效应细胞治疗相关的CRS是一种超生理反应，可导致内源性T细胞和/或其他免疫效应细胞活化或结合。接受格菲妥单抗治疗时，内源性T细胞活化或结合可能导致全身细胞因子过量，从而可能导致严重和危及生命的事件。

CRS的体征和症状可能为进行性，可能包括：

- | | |
|---------|--------------------------------|
| ● 发病时发热 | ● 疲劳 |
| ● 低血压 | ● 腹痛 |
| ● 寒战 | ● 体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ |
| ● 心动过速 | ● 丙氨酸氨基转移酶升高 |
| ● 缺氧 | ● 天门冬氨酸氨基转移酶升高 |
| ● 头痛 | ● 总胆红素升高 |
| ● 恶心 | ● 终末器官功能障碍 |

3.2 格菲妥单抗给药前的预处理和前驱用药

为了最大限度地降低CRS的风险，需要以下步骤：

奥妥珠单抗预处理

所有患者必须在第1周期第1天(格菲妥单抗治疗开始之前7天)接受1000 mg奥妥珠单抗单剂给药(参见表1以及延迟或遗漏给药)。其目的是消耗外周血和淋巴组织中的B细胞，从而降低CRS的发生率和严重程度。

奥妥珠单抗应以50 mg/h的速率静脉输注给药。输注速率可每30 分钟增加50 mg/h，直至达到最高速率400 mg/h。

有关奥妥珠单抗预处理制备、给药和不良反应管理的完整信息，请参见奥妥珠单抗说明书信息。

表1 格菲妥单抗单药治疗复发或难治性弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的阶梯剂量递增给药方案

给药周期(天) ^a		格菲妥单抗剂量	输注持续时间
第1周期 (预处理和阶梯剂量递增给药)	第1天	奥妥珠单抗 ^b 预处理	
	第8天	2.5 mg	4小时 ^c
	第15天	10 mg	
第2周期	第1天	30 mg	
第3至12周期	第1天	30 mg	2小时 ^d

^a 每个给药周期为21天。

^b 参见上述“奥妥珠单抗预处理”。

^c 对于在上一剂格菲妥单抗给药时发生CRS的患者，输注持续时间可延长至8小时。

^d 如果患者既往输注耐受良好，可根据主诊医生的判断，采用2小时输注。如果患者在上一剂给药后发生CRS，则输注持续时间应维持在4小时。

表2 格菲妥单抗联合吉西他滨与奥沙利铂治疗给药方案

给药周期(天) ^a		格菲妥单抗剂量 (输注持续时间)	吉西他滨剂量	奥沙利铂剂量
第1周期 (预处理和阶梯剂量递增给药)	第1天	奥妥珠单抗 1000mg b预处理 ^b		
	第2天	--	1000 mg/m ^{2c}	100 mg/m ^{2c}
	第8天	2.5 mg (4 小时) ^d	--	--
	第15天	10 mg (4 小时) ^d	--	--
第2周期	第1天	30 mg (4 小时) ^{d,e}	1000 mg/m ^{2e}	100 mg/m ^{2e}
第3至8周期	第1天	30 mg (2 小时) ^{e,f}	1000 mg/m ^{2e}	100 mg/m ^{2e}
第9至12周期	第1天	30 mg (2 小时) ^f	N/A	N/A

N/A=不适用。

^a 每个给药周期为 21 天。

^b 参见上述“奥妥珠单抗预处理”。

^c 第1至8周期：在奥沙利铂给药前给予吉西他滨。

^d 对于在既往格菲妥单抗给药时发生 CRS 的患者，输注持续时间可延长至 8 小时。

^e 第2至8周期：在吉西他滨和奥沙利铂给药前给予格菲妥单抗。吉西他滨与奥沙利铂可以在第1天或第2天给药。

^f 如果患者既往输注耐受良好，可根据主诊医生的判断，酌情将输注时间缩短至 2 小时。如果患者在上一剂给药后发生 CRS，则输注持续时间应维持在 4 小时。

延迟或遗漏给药

阶梯剂量递增给药期间(每周给药)：

- 采用奥妥珠单抗进行预处理后，如果格菲妥单抗2.5 mg剂量给药延迟超过1周，则需重新进行奥妥珠单抗预处理。

- 在格菲妥单抗2.5 mg或10 mg剂量给药后，如果格菲妥单抗停药间隔为2周至6周，则重新给予末次可耐受剂量的格菲妥单抗并恢复原计划的阶梯剂量递增给药。
- 在格菲妥单抗2.5 mg剂量或10 mg剂量给药后，如果格菲妥单抗停药间隔超过6周，则重新以奥妥珠单抗进行预处理，并进行格菲妥单抗阶梯剂量递增给药(参见表1中的第1周期)。

第2周期后(30 mg剂量):

- 如果两个周期之间的格菲妥单抗停药间隔超过6周，则重新以奥妥珠单抗进行预处理并进行格菲妥单抗阶梯剂量递增给药(参见表1中的第1周期)，然后恢复原计划的治疗剂量(30 mg剂量)。

3.3 格菲妥单抗预防性用药和阶梯剂量递增给药

细胞因子释放综合征预防治疗

患者应在充分水化后给予格菲妥单抗。表3概括了用于降低CRS风险(参见说明书【注意事项】)的前驱用药。

表3 用于降低细胞因子释放综合征风险的格菲妥单抗输注前前驱用药

给药周期(天)	需要使用前驱用药的患者	前驱用药	给药
第1周期(第8天、第15天); 第2周期(第1天); 第3周期(第1天)	全部患者	静脉注射皮质类固醇 ^a	输注格菲妥单抗前至少1小时完成。
		口服镇痛/解热药 ^b	输注格菲妥单抗前至少30分钟。
		抗组胺药 ^c	
所有后续输注	全部患者	口服镇痛/解热药 ^b	输注格菲妥单抗前至少30分钟。
		抗组胺药 ^c	
	上一剂给药后发生CRS的患者	静脉注射皮质类固醇 ^a	输注格菲妥单抗前至少1小时完成。

a 20 mg地塞米松或100 mg泼尼松/泼尼松龙或80 mg甲泼尼龙。

b 例如，1000 mg对乙酰氨基酚/扑热息痛。

c 例如，50 mg苯海拉明。

格菲妥单抗阶梯剂量递增给药方案

为了降低CRS的风险，根据格菲妥单抗说明书，格菲妥单抗必须按照阶梯剂量递增给药方案(2.5 mg/10 mg)给药，直到达到推荐剂量30 mg。

3.4 CRS分级

根据下文表4所述美国移植和细胞治疗学会 (ASTCT) 细胞因子释放综合征共识分级对CRS严重程度进行分级¹。

表4 - ASTCT CRS共识分级¹

CRS参数	1级	2级	3级	4级
发热 ^a	体温 ≥ 38°C	体温 ≥ 38°C	体温 ≥ 38°C	体温 ≥ 38°C
并伴有				
低血压	无	不需要血管升压药	需要血管升压药 (包括或不包括血管加压素)	需要多种血管升压药(不包括血管加压素)
和/或 ^b				
缺氧	无	需要鼻导管或吹气给予低流量氧气管理	需要通过鼻导管、面罩、非重复呼吸面罩或文丘里面罩给予高流量给氧管理 ^c	需要正压通气给氧(例如, CPAP、BiPAP、气管插管和机械通气)

BiPAP = 双水平正压通气; CPAP = 持续气道正压通气; CRS = 细胞因子释放综合征

- 发热定义为体温≥ 38°C, 不能归因于任何其他原因。在发生CRS并接受解热或抗细胞因子治疗(例如, 托珠单抗或类固醇)的患者中, 不再需要按照发热对后续CRS严重程度进行分级。在这种情况下, CRS分级取决于低血压和/或缺氧。
- CRS分级取决于严重程度更高的事件, 低血压或缺氧, 不可归因于任何其他原因。例如, 体温为39.5°C、需要一种血管升压药的低血压和需要低流量鼻导管的缺氧患者被归类为3级CRS。
- 低流量鼻导管给氧定义为以≤ 6 L/min的速率输送氧气。低流量给氧还包括吹气给氧, 有时用于儿童。高流量鼻导管定义为以≥ 6 L/min的速率输送氧气。

3.5 CRS的管理

在接受格菲妥单抗治疗时, 应密切监测患者是否发生CRS。

早期识别症状对于启动可管理CRS的干预措施非常重要。警惕的支持性治疗和早期治疗对于缓解重度CRS风险至关重要。

CRS管理指南总结见下表5。

表5 - CRS管理

级别 ^a	CRS管理	下一次计划的格菲妥单抗输注
1级 发热≥38°C	如果输注期间发生CRS: ● 中断输注并治疗症状	● 确保在下次输注前症状已消退至少72小时

级别 ^a	CRS管理	下一次计划的格菲妥单抗输注
	- 在症状消退后以较慢的速率重新开始输注 - 如果症状复发, 终止此次输注 如果输注后发生CRS: - 对症治疗 如果对症治疗后CRS持续超过48小时: - 考虑使用皮质类固醇^c - 考虑使用托珠单抗^d	考虑减慢输注速率^b
2级 发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 和/或不需要血管加压药的低血压 和/或需要鼻导管或吹气给予低流量氧气管理的缺氧	如果输注期间发生CRS: - 停止此次输注并对症治疗 - 给予皮质类固醇^c - 考虑使用托珠单抗^d 如果输注后发生CRS: - 对症治疗 - 给予皮质类固醇^c - 考虑使用托珠单抗^d	- 确保在下次输注前症状已消退至少72小时 - 考虑减慢输注速率^b - 输注后监测患者状态^{e,f}
对于2级: 托珠单抗的使用 托珠单抗^d的使用在6周内不得超过3剂。 如果既往未使用托珠单抗或在过去6周内使用了1剂托珠单抗: - 给予首剂托珠单抗^d - 如果8小时内无改善, 则给予第2剂托珠单抗^d - 在给予2剂托珠单抗后, 考虑使用替代抗细胞因子和/或替代免疫抑制剂治疗。 如果在过去6周内已经使用了2剂托珠单抗: - 仅给予1剂托珠单抗。 - 如果8小时内无改善, 考虑使用替代抗细胞因子治疗和/或替代免疫抑制剂治疗。		
3级 发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 和/或需要一种血管加压药(联合或不联合加压素)管理的低血压和/或需要通过鼻导管、面罩、非重复呼吸面	如果输注期间发生CRS: - 终止此次输注并对症治疗 - 给予皮质类固醇^c - 给予托珠单抗^d 如果输注后发生CRS: - 对症治疗 - 给予皮质类固醇^c	- 确保在下次输注前症状已消退至少72小时 - 考虑减慢输注速率^b - 输注后继续监测患者状态^{e,f} - 如果在后续输注时再次发生≥ 3级CRS, 则立即终止

级别 ^a	CRS管理	下一次计划的格菲妥单抗输注
罩或文丘里面罩进行高流量给氧管理的缺氧	● 给予托珠单抗^d	止输注并永久停用格菲妥单抗
4级 发热≥38°C 和/或需要多种血管加压药(不包括血管加压素)管理的低血压 和/或需要正压给氧(例如CPAP、BiPAP、插管和机械通气)管理的缺氧。	如果在输注期间或输注后发生CRS: ● 永久终止格菲妥单抗并对症治疗 ● 给予皮质类固醇^c ● 给予托珠单抗^d	
对于3级和4级:托珠单抗的使用 托珠单抗^d的使用在6周内不得超过3剂。 如果既往未使用托珠单抗或在过去6周内使用了1剂托珠单抗: ● 给予首剂托珠单抗^d ● 如果CRS在8小时内未改善或快速进展, 则给予第2剂托珠单抗^d ● 在给予2剂托珠单抗后, 考虑使用替代抗细胞因子治疗和/或替代免疫抑制剂治疗。 如果在过去6周内已经使用了2剂托珠单抗: ● 仅给予1剂托珠单抗。 ● 如果CRS在8小时内无改善或快速进展, 考虑使用替代抗细胞因子治疗和/或替代免疫抑制剂治疗。		

^a 美国移植与细胞治疗学会(ASTCT)共识分级标准。

^b 如需要, 输注持续时间最长可延长至8小时(参见表1)。

^c 皮质类固醇(例如10 mg IV地塞米松、100 mg IV泼尼松龙、每日1~2 mg/kg IV甲泼尼龙或等效药物)。

^d 托珠单抗8 mg/kg IV(不超过800 mg)。

^e 第1周期第15天格菲妥单抗10 mg给药后, 5.2%的患者发生≥2级CRS, 至事件发生的中位时间为26.2小时(范围:6.7~144.2小时)。

^f 1例患者(0.8%)在第2周期第1天接受格菲妥单抗30 mg给药后发生≥2级CRS, 至发作时间为15.0小时。

4. 燃瘤反应风险最小化指南

4.1 什么是燃瘤反应?

燃瘤反应与一些抗肿瘤治疗(例如,免疫调节剂、T细胞结合治疗、检查点抑制剂)相关,其中包括将免疫应答重定向至肿瘤杀伤的作用机制导致免疫细胞活化并转移至肿瘤部位。

燃瘤反应通常为局部反应,可能表现为肿瘤疼痛、肿瘤部位体积增大、肿胀或炎症,通常发生在前几个治疗周期。燃瘤反应是一种现象,即由于格菲妥单抗治疗引起的免疫细胞内流效应而出现的症状。与燃瘤反应的临床表现相反,肿瘤假性进展主要是放射学诊断²。

根据肿瘤大小和解剖位置,与燃瘤反应相关的事件可能对周围结构产生占位效应,从而损害器官功能,例如,气道压迫导致的呼吸困难、胸腔或心包积液以及出血或穿孔(如果累及大血管或高度血管化区域)。

4.2 燃瘤反应和格菲妥单抗

格菲妥单抗治疗已报告过累及头颈部淋巴结(伴有疼痛)和累及胸部淋巴结(伴有胸腔积液导致的呼吸困难症状)的燃瘤反应不良事件。大多数燃瘤反应事件发生在第1周期,第2周期后未报告燃瘤反应事件。中位持续时间为3.5天(范围:1-35天)。

4.3 患者监测

肿瘤位于关键解剖部位的患者发生严重后遗症的风险最高,因为燃瘤反应可能影响周围结构。因此,在启动治疗前评价淋巴瘤位置分布,以预测格菲妥单抗给药后燃瘤反应的潜在临床表现范围,这一点非常重要。

对于肿瘤累及关键解剖部位(例如大血管、气管支气管树和上呼吸道、心脏和心包)的患者,应密切监测燃瘤反应,可能需要在给药前考虑或计划采取前瞻性预防或干预措施。

可能需要主动监测生命体征、生理参数或实施预防性操作(例如,气管造口术)。

根据燃瘤反应的临床表现,可能需要进一步的药物和/或手术管理(例如,抗炎药、呼吸道管理、减压、气管造口术、支架置入术、延长住院时间)。

5. 神经毒性(包括ICANS)风险最小化指南

5.1 什么是神经毒性(包括ICANS)?

神经毒性是CAR T细胞和双特异性抗体的一种常见并发症¹。与双特异性抗体治疗相关的神经毒性不太常见,其级别通常低于CAR T细胞治疗报告的级别³。此外,临床上在双特异性抗体临床试验中观察到的神经毒性事件通常与免疫效应细胞相关性神经毒性综合征(ICANS)不同,最常见的事件包括头痛和头晕³。

ICANS表现为任何免疫治疗后累及中枢神经系统的一种病理过程,可导致内源性或输注的T细胞和/或其他免疫效应细胞活化或结合¹。尽管神经毒性的症状可能比细胞因子释放综合征(CRS)更多样化,但许多神经毒性患者具有一组特定症状的固定演变过程。ICANS的最早表现可能为谵妄、脑病、失语、困倦、注意力不集中、激越、震颤、惊厥发作以及大脑水肿(罕见)。此外,头痛非常常见,这可能并不代表神经毒性。此风险

之前包括在CRS中, 由于神经毒性的时间明确以及对干预的反应¹, 现在认为可作为单独的一项风险。

尽管在接受双特异性抗体治疗时出现神经毒性的患者中, 靶向CD3和CD20药物分子、活化T细胞的循环双特异性抗体或脑脊液(CSF)中促炎细胞因子增加的证据缺乏或有限¹, 但在接受格菲妥单抗治疗的患者中观察到CSF中的格菲妥单抗浓度为0.1%-0.4%(存档数据)。

神经毒性(如ICANS样毒性)包括谵妄、书写困难、震颤、困倦和注意力不集中, 这些事件在双特异性抗体研究中较为罕见(1%-8%)³。根据第5.2节表格中概述的共识分级¹对ICANS严重程度进行分级:

5.2 ICANS分级评估

表6-美国移植和细胞治疗学会成人ICANS共识分级

神经毒性领域	1级	2级	3级	4级
ICE评分 ^a	7-9	3-6	0-2	0(患者无法唤醒, 无法进行ICE评估)
意识水平下降 ^b	自然清醒	自然声音唤醒	仅在触觉刺激下唤醒	患者无法唤醒或需要剧烈或反复触觉刺激唤醒。木僵或昏迷
痫性发作	N/A	N/A	能被快速控制的有临床表现的癫痫(局部或广泛的);或能被控制的非痉挛性的脑电图的癫痫	威胁生命的癫痫(>5 min);或重复的临床的或脑电图的癫痫, 在发作期间, 电波未返回基线
运动表现 ^c	N/A	N/A	N/A	深度局部动作无力, 如单侧轻瘫或下肢轻瘫
ICP升高/大脑水肿	N/A	N/A	神经影像学检查显示局灶性/局部水肿 ^d	神经影像学检查显示弥漫性大脑水肿;去大脑或去皮质强直;或第6对颅神经麻痹;或视乳头水肿;或库欣三联征

NCI CTCAE v5.0=美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准5.0版; EEG=脑电图; ICANS=免疫效应细胞相关性神经毒性综合征; ICE=免疫效应细胞相关脑病; ICP=颅内压; N/A=不适用。注: ICANS分级取决于不能归因于任何其他原因的最严重事件(ICE评分、意识水平、惊厥发作、运动异常、ICP升高/大脑水肿); 例如, ICE评分为3的全身性惊厥发作患者归类为3级ICANS。

a 对于ICE为0分的患者: 若患者是清醒的, 且为完全性失语, ICANS则为3级; 若患者无法被唤醒, ICANS则为4级。

b 不能归因于其他原因的意识水平下降(例如, 未使用镇静药物)。

c 可能会根据CTCAE v5.0对免疫效应细胞治疗相关震颤和肌阵挛进行分级, 但并不会影响ICANS分级。

d 颅内出血伴或不伴相关水肿并不视为神经毒性特征, 应从ICANS分级中排除。可根据NCI CTCAE v5.0对其进行分级。

5.3 神经毒性(包括ICANS)和格菲妥单抗

格菲妥单抗给药后, 应监测患者的神经毒性相关体征(包括ICANS)和症状。早期识别症状对于启动可管理CRS和神经毒性(包括ICANS)的干预措施非常重要。警惕性的支持性治疗和早期治疗对于缓解重度CRS风险至关重要。神经毒性(包括ICANS)管理指南总结见表7。

表7-神经毒性(包括ICANS)管理指南

级别 ^{a,b}	措施
1级	- 继续格菲妥单抗治疗, 并监测神经毒性症状。 - 如发生1级ICANS^b, 在未使用其他皮质类固醇的情况下, 考虑给予单次地塞米松10 mg。
2级	- 暂停格菲妥单抗治疗, 直至神经毒性症状改善至1级或基线水平^{c,d}。 - 提供支持性治疗, 并考虑进行神经科会诊和评估。 - 如发生2级ICANS^b, 在未使用其他皮质类固醇的情况下, 静脉给予地塞米松10 mg, 每12小时一次, 直至改善至1级, 之后逐渐减量。
3级	- 暂停格菲妥单抗治疗, 直至神经毒性症状改善至1级或基线水平至少7天^{d,e}。 - 对于持续超过7天的3级神经系统事件, 考虑永久终止格菲妥单抗治疗。 - 提供支持性治疗, 可包括重症监护, 并考虑进行神经科会诊和评估。 - 如发生3级ICANS^b, 在未使用其他皮质类固醇的情况下, 静脉给予地塞米松10 mg, 每6小时一次, 直至改善至1级, 之后逐渐减量。考虑使用非镇静抗癫痫药物预防癫痫发作, 直至ICANS消退。按需使用抗癫痫药物管理癫痫发作。

4级	● 永久停用格菲妥单抗。 ● 提供支持性治疗，可包括重症监护，并考虑进行神经科会诊和评估。 ● 如发生4级ICANS^b，在未使用其他皮质类固醇的情况下，静脉给予地塞米松10 mg，每6小时一次，直至改善至1级，之后逐渐减量。考虑使用非镇静抗癫痫药物预防癫痫发作，直至ICANS消退。按需使用抗癫痫药物管理癫痫发作。
----	--

^a 根据美国国家癌症研究所不良事件通用术语标准(NCI CTCAE)第4.03版对神经毒性分级。

^b 美国移植与细胞治疗学会(ASTCT)共识分级标准。

^c 在决定停用格菲妥单抗治疗之前，考虑神经毒性的类型。

^d 有关延迟给药后重新开始格菲妥单抗治疗的指南，参见延迟或遗漏给药章节。

^e 重新开始格菲妥单抗治疗前，应先评价获益/风险。

6. 不良事件报告

药品获得上市许可后，报告不良事件非常重要。借此可对药品的获益/风险平衡进行持续监测。要求医疗保健专业人员报告任何疑似不良事件。

不良事件还应报告至罗氏医学部，公司联系方式：8008208780 (固定电话) 或 4008208780 (手机) (人工接听时间：周一至周五 9:00-17:00)。或访问 <http://www.rocche.com.cn/>。

7. 参考文献：

1. Lee DW, Santomaso 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;25:625-38.
2. Taleb BA. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. Anticancer Drugs 2019;30(9):953-958.
3. Crombie JL, Graff T, Falchi L, et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. Blood. 2024 Apr 18;143(16):1565-1575.