我国嵌合抗原受体 T 细胞产品治疗儿童急性淋巴细胞白血病的申报现状和临床审评考虑

黄云虹，刘　晓，鲁　爽，高晨燕*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022）

摘要：近年来，随着肿瘤免疫治疗和基因修饰技术的进展，嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）成为药品研发热点。以 CD19 为靶点的 CAR-T 药物对儿童急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL），尤其是化疗和造血干细胞移植等常规方法疗效较差的复发难治性 ALL 的治疗效果显著。目前已有多款 CAR-T 产品获得药品监管机构的批准上市，但我国尚未有针对儿童 ALL 的 CAR-T 产品上市。该研究主要介绍了目前获我国许可开展药物临床试验的 CAR-T 产品的情况，探讨了针对儿童急性 B 细胞淋巴细胞白血病突出的临床需求开展药物临床研发的关键要素，为同类产品的注册和临床试验设计提供参考。

关键词：儿童用药；药品评价；嵌合抗原受体 T 细胞；急性淋巴细胞白血病；创新药
中图分类号：R985、R979.1^{+}9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)11-1654-05
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.11.021

Current Status and Clinical Review Considerations of Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy Products Applying for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia in China

HUANG Yunhong, LIU Xiao, LU Shuang, GAO Chenyan*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022*)

ABSTRACT: In recent years, with the progress of tumor immunotherapy and gene modification technology, chimeric antigen receptor T cells(CAR-T) has become a hot topic in drug research and development. CAR-T drugs targeting CD19 have significant therapeutic effects on acute lymphoblastic leukemia(ALL) in children, especially relapsed/refractory ALL with poor efficacy of conventional methods such as chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. Several CAR-T products have been approved by drug regulatory administration for marketing, but no CAR-T products for children with ALL have been approved in China. This study mainly introduces the current situation of CAR-T products licensed to carry out drug clinical trials in China. Then the clinical needs and the critical elements of drug clinical research and development for acute B-cell lymphocytic leukemia in children is discussed, to provide reference for the design of registered clinical trials of similar products.

Key Words: pediatric medication; drug evaluation; chimeric antigen receptor T cells; acute lymphoblastic leukemia; innovative drug

急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia，ALL）是儿童最常见的恶性肿瘤，主要起源于淋巴祖细胞、白血病细胞在骨髓内异常增生、聚集并抑制正常造血，导致贫血、血小板和中性粒细胞减少，并可能侵犯髓外组织，如脑膜、性腺、胸腺、肝、脾、淋巴结、骨组织等，引起相应病变[1]。其中急性 B 淋巴细胞白血病（B-ALL）约占 80%。近 50 年来，随着治疗方案的改进和对疾病分子生物学特征的了解，初诊 ALL 患儿的预后有

收稿日期：2022-09-10
作者简介：黄云虹(1973—)，女，博士，助理研究员，主要从事细胞和基因治疗产品临床审评研究。
通信作者：高晨燕(1964—)，主任药师，主要从事新药临床审评研究。
E-mail：gaocy@cde.org.cn

了显著的提升，但仍有相当部分因化疗耐药导致疾病复发、预后差且生存时间短，给父母、家庭和社会带来极大的痛苦和负担。以 CD19 为靶点的嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T cells，CAR-T）在很多临床试验中都显示出对 B-ALL 的良好疗效。全球首个靶向 CD19 的自体 CAR-T 药物 tisagenlecleucel 于 2017 年 8 月获得 FDA 批准上市，用于治疗儿童和青少年复发难治性 B-ALL。我国目前尚无 CAR-T 产品获批用于 ALL 患者。现结合我国儿童复发性或难治性 B-ALL 临床需求，以及 CAR-T 产品申报该适应证的情况，对 CAR-T 治疗儿童复发性或难治性 B-ALL 的临床试验中需要重点关注的一些因素进行探讨。

1 我国儿童复发性或难治性 B-ALL 治疗现状和临床需求

尽管初诊 ALL 患儿的预后有了显著的提升，但仍有 20％的患儿初始治疗后会复发 [2]，而且随着患儿接受治疗的线数增加，预后显著恶化。ALL 患儿 2 次和 3 次治疗后 5 年无疾病生存（disease free survival，DFS）率仅分别为 27％和 17％ [3]。目前我国儿童肿瘤的首要死亡原因仍然是白血病 [4]。

儿童 B-ALL 的主要治疗方式是以化疗和造血干细胞移植为主的整体治疗模式，包括诱导治疗、巩固治疗和维持治疗。在我国医药界多年的努力下，对儿童 B-ALL 的治疗达到了较高水平，主要的常用药品多已获批准上市，尤其经过对单倍体移植的“北京方案”的探索，极大地缓解了我国全相合移植的供者瓶颈，国内各大医院血液科或肿瘤科移植率逐年提升。

对儿童 B-ALL 治疗而言，国内外共同面临的困境是有相当数量患儿在化疗诱导后不能缓解或接受造血干细胞移植后仍然复发。这类复发性或难治性的患儿常规采用化疗，但患儿化疗耐药性强、疗效差且毒性风险明显增加 [5]。即使进行造血干细胞移植，但约 1/3 的患儿在移植后复发 [6]，围移植期死亡率高达 10％～ 20％，移植成功后患儿还存在排斥和大剂量化疗导致的长期不良反应等问题 [7]。

近年来，新的靶向治疗、免疫治疗等儿童 ALL 药物被用于临床，但均未改变治疗困境。以我国 2022 年 5 月批准上市的抗 CD-19 与抗 CD-3 特异性的双重特异性抗体药 blinatumomab 为例，其治疗儿童复发性或难治性 B-ALL 临床试验仅获得 39％的完全缓解（complete response，CR）率，中位无复发生存（relapse free survival，RFS）和中位总生存时间（overall survival，OS）也仅为 4.4 个月和 7.5 个月 [8]。由此可见，我国儿童复发性或难治性 ALL 患者仍然存在非常迫切的临床需求，需要探索更为安全、有效的治疗手段。

2 CAR-T 疗法对复发性或难治性 B-ALL 的疗效

CAR-T 是指通过基因修饰技术，将可编码特异性抗原识别结构域及 T 细胞激活信号的遗传物质转入 T 细胞，使 T 细胞与肿瘤细胞表面的特异性抗原相结合而激活，通过释放穿孔素、颗粒霉素 B 等直接杀伤肿瘤细胞；同时还通过释放细胞因子募集人体内源性免疫细胞杀伤肿瘤细胞，从而达到治疗肿瘤的目的。目前已有多个 CAR-T 产品上市，均为自体产品，适应证涉及复发性或难治性 B-ALL 和 B 细胞淋巴瘤及多发性骨髓瘤等，其中美国上市的 CAR-T 产品有 6 款，靶点为 CD19 或 B 细胞成熟抗原（B Cell maturation antigen，BCMA）[9]。我国有 2 款 CAR-T 产品批准上市，靶点均为 CD19[10—11]。

CD19 在多数 B 细胞恶性肿瘤都有表达，且不在造血干细胞中表达，因此可作为 CAR-T 疗法中的理想靶抗原。从 2013 年开始，多个临床研究报告了 CD19 阳性 CAR-T 细胞可用于治疗复发性或难治性儿童 B-ALL，初步证实了该疗法的安全性和有效性。

以获美国和欧盟等批准用于治疗儿童和青少年难治复发性 ALL 的靶向 CD19 的自体 CAR-T 药物 tisagenlecleucel 为例，其关键性研究（B2202）有 79 名患儿接受了 CAR-T 治疗，中位年龄为 11 岁。纳入疗效分析集的 63 名患儿 3 个月内总缓解率（overall response rate，ORR）达 82.3％（52/63），3 级及以上细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome，CRS）与神经毒性分别为 46％与 13％。2022 年报道的数据显示，79 例患儿最长随访 5.9 年时，5 年总生存率为 55％，5 年无事件生存率

为 42% [12]。

CAR-T 的出现具有里程碑的意义，改变了儿童复发性或难治性 B-ALL 的治疗模式。它将此类患儿的五年生存率从 <10% 提高到 >50%，且患儿不再需要接受大剂量化疗和移植，避免了严重的治疗毒性和后续的长期不良反应，预期能显著提高患儿成年后的生活质量。

我国目前有 2 款靶向 CD-19 的 CAR-T 产品获批上市，适应证均为复发性或难治性侵袭性淋巴瘤。用于治疗儿童 B-ALL 的 CAR-T 产品尚在临床研究阶段。

3　我国治疗儿童 B-ALL 的 CAR-T 药物临床研发现状分析

截至 2022 年 6 月 8 日，根据国家药品监督管理局药品审评中心网站公布的数据，抗肿瘤 CAR-T 产品的注册申请受理 71 件（以受理号计），涉及 45 个品种，其中新药临床试验申请 66 件，新药上市申请 2 件，补充申请 3 件。66 件新药临床试验申请批准 53 件，补充申请获许可开展临床试验 2 件，2 件新药上市申请全部获得批准。

申报的抗肿瘤 CAR-T 产品多为自体产品，其中靶向 CD-19 的有 29 个，靶向 BCMA 的有 8 个，靶向 CD19/CD22 的有 2 个，靶向 CD20、CD269、CD30、CD7、Clauding 18.2、GPC3 的各 1 个。靶向 CD19 的 CAR-T 产品是目前治疗儿童 B-ALL 的候选产品，共许可开展 34 个临床试验，但其中仅 7 个试验入组儿童 B-ALL，均为国内自主研发的创新产品。

虽然我国儿童白血病发病率高，复发性或难治性 B-ALL 临床需求迫切，同类产品多项临床试验显示 CAR-T 治疗对儿童复发性或难治性 B-ALL 具有良好疗效，且国外已有同适应证产品上市，但从我国新药临床研发开展情况看，获批开展药物临床试验的靶向 CD19 的 CAR-T 产品目前针对的最主要适应证是复发性或难治性侵袭性淋巴瘤，其次为成年人 B-ALL。针对儿童 B-ALL 的临床试验最少，占比不到 1/5，且大多数尚处于早期探索性阶段，离上市还有较大距离。究其原因，从更广泛的角度看是因为我国儿童药物的临床研发一直存在数量和需求不匹配的问题；从具体适应证角度，主要问题是儿童 ALL 临床试验需要在特定科室开展，其次是从事儿童细胞治疗的临床研究人员较少。从药品供应的角度，目前的 CAR-T 产品均为个体化定制产品，生产周期较长，难以模仿传统药物开展大规模生产，因此，即使某个或几个产品上市后，其供应量也很难快速提升。我国现阶段针对儿童 B-ALL 的 CAR-T 药物临床研发数量过少，可能出现后续获批后药品供应的数量仍然难以满足临床需求的问题。因此，需要鼓励有候选 CAR-T 产品的企业大力开展针对儿童 B-ALL 的临床研发。

4　治疗儿童 B-ALL 的 CAR-T 产品临床试验设计中的关键要素

为促进靶向 CD19 的 CAR-T 产品顺利开展治疗儿童 B-ALL 临床试验，根据目前同类产品在药品审评时存在的主要问题，将相应的要点总结如下。

4.1　适应证的选择问题

应主要基于产品治疗原理和临床治疗现状，并结合产品安全性和临床定位的考虑，选择合适的适应症。尤其对于首个针对儿童 B-ALL 的试验，建议入组目前缺乏有效治疗手段的难治或二线以上复发的 B-ALL 患儿，并充分考虑费城染色体阳性患儿的治疗选择。

对于异体造血干细胞移植后的患儿，接受自体或异体 CAR-T 治疗哪种更优的争议，目前尚无定论，主要是存在对移植物抗宿主病（graft verus-host disease，GvHD）风险和患儿 T 细胞功能等方面的考虑。目前已有产品在对相应风险进行控制后开展临床试验，其探索结果值得期待。

4.2　用药方案的问题

探索性临床试验的用药方案应根据本品非临床的药理学、毒理学动物试验的数据为依据，可以参考其他相似产品的给药方案，并结合临床用药可行性进行充分考虑。

目前的试验多数采用静脉单次回输的给药方式，一方面增加了方便性，另一方面对给药方案的科学性提出了更高的要求。尤其不同年龄段儿童体

重差异大，按照传统抗肿瘤药物根据体重或体表面积计算治疗所需的剂量，总细胞数量变化相应也会增大。而细胞产品制剂对细胞密度有一定范围限制，不能无限制地降低或提高细胞密度或输注体积。此外，CAR-T 细胞是一种“活”的药物，在体内能进行千倍以上的扩增。因此，在探索性临床试验阶段，应仔细考察不同输注剂量对其在体内扩增的影响，以及与疗效和不良反应的严重程度是否存在剂量 - 反应关系。在确证性临床试验阶段，根据前期充分探索的数据，可以考虑采用相对柔性的剂量范围给药。

4.3 儿童年龄层相关问题

根据我国目前 CAR-T 申报情况，开展 CAR-T 细胞研发的企业，尤其在早期阶段，绝大多数是创新型企业，成熟的药物研发企业很少。这类申请人从事药品研发时间短，很多企业第 1 个产品就是 CAR-T 产品。究其原因是 CAR-T 产品开创性的研发路径与传统药物研发重合性较少，这意味着从事 CAR-T 研发的企业缺少药品开发研究经验和具有相关经验的人才。即使目前有一些传统药物研发企业开始进入这一领域，也存在相似问题。尤其目前抗肿瘤药物研究多集中于成人，在开展儿童临床试验时，最突出的问题是很多试验设计中容易忽略儿童年龄的特殊性。

试验设计方面，需要根据儿童和青少年 B-ALL 发病和治疗的现状，科学的划分年龄层和入组人数。尤其在确证性试验中，需设定相应的低龄和（或）幼龄儿童的入组数量，以便能够充分反映产品在该适应症人群的安全性、有效性。

同时，考虑到不同年龄层受试者认知水平不同，为充分保障受试者权益，建议除针对不同年龄层受试者设计相适应的知情同意书外，还应制定父母版知情同意书，以满足儿童受试群体的特殊需求。

4.4 风险控制问题

CAR-T 产品输注后，患儿可能发生多种不良反应。最常见不良反应包括 CRS、CAR-T 细胞相关性脑病综合征（CRES）、肿瘤溶解综合征、B 细胞发育不良、急性输注反应、爆发性噬血细胞性淋巴组织细胞增多症（HLH/MAS）、感染、病毒激活等。其中某些不良反应较严重，如不及时控制可能会危及患儿生命。通过靶向 CD19 的 CAR-T 治疗 B-ALL 的临床研究实践，目前已经对上述多种严重不良反应的监控与临床治疗办法形成了较为有效的处理方案，在有经验的研究者积极干预的条件下，靶向 CD-19 的 CAR-T 产品在临床上的安全性已经得到了一定保障。

由于 CAR-T 产品是创新性较高的产品，其治疗模式又与常规药物和治疗有很大的区别，同时我国目前有 CAR-T 治疗儿童 B-ALL 经验的临床中心较少，因此对该类产品临床试验的开展也提出了较高的要求。首先对开展临床试验的中心进行细胞治疗相关的规范化和科学管理尤为重要，包括加强对研究人员、患儿以及家属的教育培训，增加对 CAR-T 治疗的理解和认识，关注严重并发症的早期发现和及时合理治疗。其次应建立全面、系统的围绕 CAR-T 治疗的风险评估和应对策略措施。这是临床试验中风险控制的关键部分。最后，由于目前 CAR-T 产品使用经验尚少，且大多数在研药物均为有自主知识产权的创新性产品，每个产品的特性都存在差异。随着临床研发的推进和数据的积累，其特点将会不断显现，尤其应针对具体品种不良反应的情况不断总结和优化相应的控制措施，同时还需关注受试者的长期随访结果。

5 总结

经过多年来各方面的努力，儿童 ALL 的诊疗有了显著的改善，但针对复发性或难治性 ALL 的治疗手段仍然非常有限，患儿生存时间短，生存质量也较差。这类患儿存在非常迫切的临床需求，需要探索更为安全有效的治疗手段。随着 CAR-T 产品在血液肿瘤领域的开拓性探索，成为了复发性或难治性 B-ALL 患儿的一项有效治疗措施，能显著地改善对该疾病的治疗预期。

目前我国已有多个 CAR-T 产品获准开展临床试验，其中 2 款获批上市。虽已有较多的靶向 CD19 的 CAR-T 备选药物有望在儿童 B-ALL 开展研发，但由于多方面的原因，目前开展的该类临床

研发数量仍较少，且大多数在探索性临床研究阶段，与我国患儿面临的突出的临床需求存在较明显的差距，亟待建立该类产品的临床研发的技术指导和规范。

通过借鉴同类产品的申报经验，候选产品可以在临床研发中对适应证的选择、合理剂量的确定、年龄层的问题及临床试验风险控制等关键要素进行认真设计。期待在基础科研界、临床医疗界、产业界和药品监管机构的大力推动和一致努力下，我国更多的靶向 CD19 的 CAR-T 产品能规范、快速和顺利地推进针对儿童 B-ALL 的临床研发，让应用于该治疗领域的 CAR-T 产品早日上市，给我国广大患儿带来治疗新希望和新选择。

参考文献：

[1] MI J Q, WANG X, YAO Y, *et al*. Newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in China (Ⅱ): prognosis related to genetic abnormalities in a series of 1091 cases [J]. *Leukemia*, 2012, **26**(7): 1507-1516.

[2] 第四届全国难治性白血病研讨会. 关于难治性急性白血病诊断标准的商讨纪要[J]. 白血病·淋巴瘤, 2004, **13**(2): 70.

[3] KO R H, JI L Y, BARNETTE P, *et al*. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia consortium study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, **28**(4): 684-654.

[4] TALLEN G, RATEI R, MANN G, *et al*. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, **28**(14): 2339-2347.

[5] STEPHEN P, HUNGER M D, CHARLES G, *et al*. Acute lymphoblastic leukemia in children [J]. *N Engl J Med*, 2015, **373**: 1541-1552.

[6] GAYNON P S, HARRIS R E, ALTMAN A J, *et al*. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's Oncology Group study CCG-1941 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, **24**(19): 3150-3156.

[7] CHESSELLS J M. Relapsed lymphoblastic leukaemia in children: a continuing challenge [J]. *Br J Haematol*, 1998, **102**(2): 423-438.

[8] VON STACKELBERG A, LOCATELLI F, ZUGMAIER G, *et al*. Phase Ⅰ/phase Ⅱ study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2016, **34**(36): 4381-4389.

[9] FDA. Approved cellular and gene therapy products [EB/OL]. [2022-05-26]. https://www. fda. gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products.

[10] 国家药品监督管理局. 药品查询：阿基仑赛注射液[EB/OL]. [2022-05-26]. https://www. nmpa. gov. cn/datasearch/search-info. html?nmpa=aWQ9MTg2OTgyJml0ZW1JZD1mZjgwODA4MTdjODMxMmM0MDE3YzliYmZjOGRlMDM2MA==.

[11] 国家药品监督管理局. 药品查询：瑞基奥仑赛注射液[EB/OL]. [2022-05-26]. https://www. nmpa. gov. cn/datasearch/search-info. html?nmpa=aWQ9MTg5MDg2Jml0ZW1JZD1mZjgwODA4MTdjODMxMmM0MDE3YzliYmZjOGRlMDM2MA==.

[12] FDA. KYMRIAH (tisagenlecleucel) [EB/OL]. [2022-05-26]. https://www. fda. gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/kymriah-tisagenlecleucel.