

中美两国 CAR-T 细胞临床试验比较分析

苟丽娟¹, 高建超²

(1 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院, 北京 100730;

2 国家食品药品监督管理总局药品审评中心, 北京 100038)

[摘要] 目的: 比较分析中国和美国的嵌合抗原受体基因修饰 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)的临床试验情况。方法: 检索中国和美国在 clinicaltrials.gov 网站上注册的 CAR-T 细胞临床试验, 得到中国 CAR-T 细胞临床试验 121 项, 美国 113 项, 对试验规模、招募人群、研究设计、靶点、适应证等进行分析。结果: 中国注册的 CAR-T 细胞临床试验以单中心临床试验为主, 临床试验招募的受试者规模小于美国; 中国招募儿童受试者的试验占 43.8%, 高于美国的 31.8%; 中国倾向于采用同时观察安全性和有效性的 I/II 期试验设计, 美国选择比较保守, 倾向于从 I 期试验开始; 中美两国在造血系统来源的恶性肿瘤临床试验中, CAR-T 细胞的靶点选择比较一致, 实体瘤中 CAR-T 细胞靶点差异稍大。结论: 中国的 CAR-T 细胞临床试验具有增速快、数量大、与西方先进技术代差小等特点, 同时存在试验人群规模小、试验设计较为激进、安全性风险暴露不足等问题。

[关键词] 中国; 美国; 嵌合抗原受体基因修饰 T 细胞; 临床试验; 比较分析

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** C **[文章编号]** 1003-3734(2018)05-0489-05

Comparative analysis of CAR-T clinical trials in China and America

GOU Li-juan¹, GAO Jian-chao²

(1 Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100032, China; 2 Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the clinical trials of chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) in China and the United States. **Methods:** CAR-T clinical trials registered on the "clinicaltrials.gov" website from China and the United States were retrieved, including 121 CAR-T clinical trials in China and 113 in the United States. Then the subject demography, recruitment, research design, CAR-T cell targets, and indications were analyzed. **Results:** The majority of CAR-T clinical trials in China were single-center designed, and the subjects recruited were generally less than those in the United States. The ratio of trials recruiting children subjects was 43.8% in China, higher than the 31.8% in the United States. The I/II phase trials were preferentially selected in China to simultaneously observe the safety and effectiveness, while it was conservative in the United States, which tends to begin from phase I trials. The targets of CAR-T cells treating haematopoietic and lymphoid malignancies were totally consistent between China and the United States, while the targets of CAR-T cells in solid tumor were slightly different. **Conclusion:** The clinical trials of CAR-T cells in China are characterized by rapid growth, large in number, and little lag with advanced technologies. Nevertheless, there are also some pitfalls such as small subject size, aggressive design, etc., which might lead to the risk of insufficient safety risk exposure.

[Key words] Chinese; United States; chimeric antigen receptor T cells (CAR-T); clinical trials; comparative analysis

[作者简介] 苟丽娟,女,研究方向: 儿科。联系电话: (010) 69156277, E-mail: goulajuan_2008@sina.com。

[通讯作者] 高建超,男,主管药师,研究方向: 细胞和基因治疗产品临床审评。联系电话: (010) 85243077, E-mail: gaojch@ede.org.cn。

继肿瘤检验点抑制剂之后, CAR-T 细胞治疗已经成为又一种极具潜力的肿瘤免疫治疗, 在恶性肿瘤, 特别是造血系统恶性肿瘤^[1-2]中已展现出远优于传统治疗的疗效。近年来, 国内外 CAR-T 细胞临床试验数量急剧增加, 截止 2017 年 6 月底, 查询药物临床试验登记网站“clinicaltrials.gov”, 可以查询到 400 多项与 CAR-T 细胞治疗有关的临床试验, 其中绝大多数临床试验的注册地在中国和美国。本文将对“clinicaltrials.gov”上登记的与 CAR-T 有关的临床试验进行分析, 总结中美两国近年来 CAR-T 细胞临床试验的开展情况, 并对比两国 CAR-T 临床试验发展过程中的异同点, 从而为预测 CAR-T 细胞治疗的未来发展提供参考。

1 数据库检索策略和分析方法

以“CAR-T”为关键词, 不限年龄、研究结果、研究阶段等, 在“clinicaltrials.gov”上分别检索注册地点在中国(包括台湾地区)或美国的临床试验, 首次注册时间截止至 2017 年 6 月 30 日, 共检索到中国 135 项研究, 美国 185 项研究。然后根据研究信息, 剔除实际与 CAR-T 细胞治疗无关的临床试验, 共得到中国临床试验 121 项, 美国 113 项。然后从试验分期、CAR-T 细胞靶点、适应证、申办方等方面进行分析, 对比中美两国 CAR-T 细胞治疗临床试验的异同点和发展趋势。

2 中国和美国 CAR-T 细胞临床试验的比较分析

2.1 注册数量 中国第一项 CAR-T 细胞临床试验在 2012 年注册, 此后试验数量呈爆发式增加。2016 年, 中国注册的临床试验数量达 53 项, 超过美国 1 倍以上。2017 年上半年, 中国注册的 CAR-T 细胞临床试验数量已达 40 项, 约为美国的 2 倍。美国第一项 CAR-T 细胞治疗临床试验在 2007 年注册, 2009—2012 年每年注册临床试验数量在 4~6 项。从 2013 年开始, CAR-T 细胞临床试验数量显著增加(见图 1)。

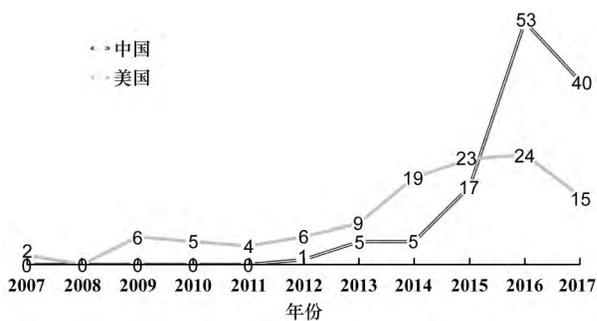


图 1 中国和美国 CAR-T 细胞临床试验注册数量的变化情况

2.2 研究中心分布 从研究中心的地理分布来看, 中国开展 CAR-T 临床试验最多的 5 个地区是北京、上海、重庆、广州和深圳, 而美国临床试验最多的前 5 个地区分别是宾夕法尼亚州、德克萨斯州、加利福尼亚州、马里兰州和纽约州(见表 1)。中国与美国相比, 在临床试验数量最多的前 5 个地区中, 每个地区所承担的试验数量少于美国, 这可能与美国大多数 CAR-T 临床研究为多中心试验, 而中国的 CAR-T 临床试验多为单中心研究有关。

表 1 中国和美国 CAR-T 细胞临床试验数量最多的 5 个地区比较

序号	中国		美国	
	地区	数量	地区	数量
1	北京	31	宾夕法尼亚州	35
2	上海	20	德克萨斯州	34
3	重庆	16	加利福尼亚州	22
4	广州	10	马里兰州	20
5	深圳	10	纽约州	20

2.3 申办者情况 绝大多数中美两国的临床试验均由大学或医院等研究机构发起, 中国发起 CAR-T 细胞临床试验最多的研究机构包括解放军总医院(13 项)、西南医院(11 项)、深圳免疫基因治疗研究院(6 项)、广州复大肿瘤医院(4 项)、北京大学(4 项)等; 美国发起临床试验最多的研究机构包括宾夕法尼亚大学(24 项)、贝勒医学院(16 项)、美国国立卫生研究院(NIH)(13 项)等。除研究机构外, 发起临床试验的商业机构包括中国的西比曼生物、安徽未名、上海吉凯基因、苏州博生吉、上海斯丹赛、河北森朗等, 以及美国的诺华、Juno, Kite, Collectis, Bluebird 等公司。

2.4 试验设计和研究类型 中国绝大多数 CAR-T 细胞临床试验为单臂设计非随机化研究(114/121, 94.2%), 研究类型均为干预性研究。美国与中国情况类似, 104 项(92.0%)研究为单臂非随机化设计, 其中绝大多数为干预性研究(109/113, 96.5%), 上述结果可能与 CAR-T 细胞的临床治疗特点有关。

2.5 受试者年龄和数量 在中国 CAR-T 临床试验计划招募的受试者中, 以成年人和老年人作为招募对象的试验有 61 项; 儿童、成年人和老年人有 38 项; 儿童和成人 12 项; 成年人 7 项; 儿童 3 项。美国以成年人和老年人作为招募对象的试验有 75 项; 儿童、

成年人和老年人有 20 项; 儿童和成年人有 16 项; 成年人 2 项; 没有仅招募儿童受试者的临床试验(见表 2)。中国招募儿童受试者的临床试验占有 CAR-T 细胞临床试验的 43.8%, 美国包含儿童受试者的临床试验占比为 31.8%, 显著低于中国, 说明美国在选择受试者人群时更加保守。

表 2 中国和美国招募不同年龄受试者的 CAR-T 细胞临床试验比较 项

受试者组成	成人、老人	儿童、成人、老人	儿童、成人	成人	儿童
中国	61	38	12	7	3
美国	75	20	16	2	0

中国计划招募超过 100 例受试者的 CAR-T 细胞临床试验有 7 项; 50 ~ 99 例的有 12 项; 21 ~ 49 例的有 32 项; 不超过 20 例的有 70 项; 计划招募人数最多的临床试验为 300 例。美国计划招募超过 100 例受试者的试验有 14 项; 50 ~ 99 例的有 26 项; 21 ~ 49 例的有 33 项; 不超过 20 例的有 40 项; 计划招募人数最多的临床试验为 500 例。总体来说, 中国招募人数超过 50 例的试验数量占有 CAR-T 细胞临床试验的 15.7%, 不超过 20 例的临床试验比例为 57.9%; 美国 CAR-T 细胞临床试验的上述比例分别为 35.4% 和 35.4%。因此, 总体上中国 CAR-T 细胞临床试验的受试者规模小于美国(见图 2)。

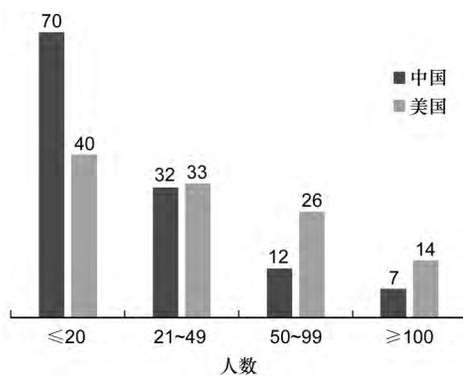


图 2 中国和美国 CAR-T 细胞临床试验的受试者规模比较

2.6 研究阶段和状态 从临床试验阶段来看, 中国 I 期临床试验有 39 项, I / II 期临床试验有 67 项, 合计占有所有临床试验的 87.6%; 美国早 I 期、I 期和 I / II 期临床试验分别有 5 项、73 项和 16 项, 合

计占有所有临床试验数量的 83.2%。需要注意的是, 美国 I 期和 I / II 期临床试验的比例为 4.56, 而中国 I 期和 I / II 期临床试验数量的比例为 0.58, 提示美国 CAR-T 细胞临床试验从 I 期向中晚期临床试验过渡时更加谨慎, 而中国的 CAR-T 临床试验更倾向于采用同时观察安全性和有效性的 I / II 期试验设计(见图 3)。

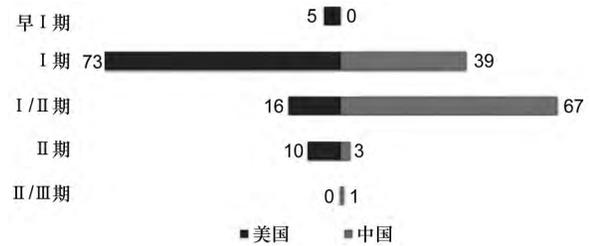


图 3 中国和美国 CAR-T 细胞临床试验的研究阶段(项)

截止 2017 年 6 月 30 日, 中国尚没有已完成的 CAR-T 细胞临床试验; 正在进行中不再招募受试者的有 2 项; 尚未开始或正在招募中的临床试验有 116 项(95.9%)。美国已完成的 CAR-T 细胞临床试验有 6 项; 正在进行中不再招募受试者的试验有 28 项; 尚未开始或正在招募的临床试验有 70 项(61.9%)。提示与美国相比, 目前中国 CAR-T 细胞临床试验处于早期起步阶段。

表 3 中国和美国 CAR-T 细胞临床试验的进行状态 项

目前试验状态	中国	美国
试验已完成	0	6
正在招募中	110	63
尚未开始招募	6	7
进行中, 目前不招募	2	28
邀请注册	1	3
已终止	1	5
取消招募	0	1
状态未知	1	0

2.7 CAR-T 细胞作用靶点和适应证 在中国的临床试验中, CAR-T 细胞选择比较多的靶点包括 CD19(43 项)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3(glypican 3, GPC3) (8 项)、上皮细胞生长因子受体(EGFR) (6 项)、间皮素(mesothelin) (5 项)、上皮细胞黏附分子

(epithelial cell adhesion molecule ,EpCAM) (4 项) 等。此外 ,中国还有 8 项临床试验采用了不同靶点 CAR-T 细胞联合治疗的策略。美国的 CAR-T 细胞临床试验中 ,选择比较多的靶点包括 CD19(54 项) 、间皮素(mesothelin) (8 项) 、CD30(7 项) 、CD123(4 项) 、EGFRvIII(4 项) 、双唾液酸神经节苷脂(disialo-ganglioside ,GD2) (4 项) 、HER2(4 项) 等(见表 4) 。

表 4 中国和美国临床试验中 CAR-T 细胞的靶点选择 项

序号	中国		美国	
	靶点	试验数量	靶点	试验数量
1	CD19	43	CD19	54
2	GPC3	8	mesothelin	8
3	EGFR	6	CD30	7
4	mesothelin	5	CD123	4
5	CD19/CD22	4	EGFRvIII	4
6	EpCAM	4	GD2	4
7	CD19/CD20	3	HER2	4
8	CD20	3	CD22	3
9	CD22	3	BCMA	2
10	CD30	3	CEA	2
11	CD33	3	cMet	2
12	GD2	3	EGFRt	2
13	HER2	3	GPC 3	2
14	MUC1	3	CD171	1
15	BCMA	2	CD19/20	1
16	CD123	2	CD33	1
17	CD138	2	CD5	1
18	IM19	2	Hcd70	1
19	CD133	1	IL13R α 2	1
20	CEA	1	NKG2D-ligands	1
21	CLD18	1	PSCA	1
22	EGFRvIII	1	PSMA	1
23	EphA2	1	PSMA-TGF β RDN	1
24	GBM	1	ROR1	1
25	LeY	1	VEGFR2	1
26	MG7	1		
27	PSCA/MUC1/PD-L1/CD80/86	1		
28	PSMA/Fra	1		

中国 CAR-T 细胞治疗特有的靶点(临床试验中的适应证) 包括: EpCAM(肝癌、胃癌、鼻咽癌和乳腺癌) 、CD20(B 细胞淋巴瘤) 、MUC1(晚期或难治性实体瘤) 、CD138(多发性骨髓瘤) 、IM19(白血

病) 、CD133(晚期或复发性恶性肿瘤) 、CLD18(晚期胃腺癌) 、EphA2(恶性胶质瘤) 、GBM(多形性胶质母细胞瘤) 、LeY(髓系恶性肿瘤) 、MG7(恶性肿瘤肝转移) 。

美国 CAR-T 细胞治疗特有的靶点(临床试验中的适应证) 包括: cMet(黑色素瘤、乳腺癌) 、CD171(神经母细胞瘤等) 、CD5(急性淋巴细胞白血病) 、Hcd70(胰腺癌、肾细胞癌、乳腺癌、黑色素瘤、卵巢癌等) 、IL13R α 2(恶性胶质瘤、胶质母细胞瘤等) 、NKG2D-配体(急性髓性白血病、多发性骨髓瘤等) 、ROR1(急性淋巴母细胞白血病、三阴乳腺癌复发等) 、VEGFR2(转移性黑色素瘤、肾癌等) 等。

中国在淋巴瘤、淋巴细胞白血病、髓系恶性肿瘤等造血系统恶性肿瘤患者中进行的 CAR-T 细胞临床试验有 77 项 ,占总数的 63. 6% ,CAR-T 细胞的靶点包括 CD19 ,CD20 ,CD22 ,CD30 ,CD33 ,BCMA ,CD123 ,CD138 ,IM19 ,LeY 等。美国在淋巴瘤等造血系统恶性肿瘤中进行的 CAR-T 细胞临床试验有 78 项 ,占总数的 69. 0% ,CAR-T 细胞的靶点包括 CD19 ,CD30 ,CD123 ,CD22 ,BCMA ,EGFRt ,CD19/20 ,CD5 ,NKG2D-Ligands ,ROR1 等。在造血系统恶性肿瘤的 CAR-T 细胞靶点选择中 ,中国与美国比较一致 ,均以 CD19 ,CD22 ,CD30 ,CD123 等造血系统肿瘤细胞常见的肿瘤特异性抗原为主 ,只有个别抗原的选择有差异。

中国在实体瘤中进行的 CAR-T 细胞临床试验有 44 项 ,CAR-T 细胞靶点包括 GPC3 ,EGFR ,Ep-CAM ,mesothelin ,GD2 ,HER2 ,MUC1 ,CD133 ,CEA ,CLD18 ,EGFRvIII ,EphA2 ,GBM ,MG7 ,PSCA ,PSMA 等 ,适应证包括肝癌、胃癌、胶质母细胞瘤、结直肠癌、肺癌、胰腺癌、乳腺癌等。美国在实体瘤中进行的临床试验有 35 项 ,CAR-T 细胞靶点包括 mesothelin ,EGFRvIII ,GD2 ,HER2 ,cMet ,GPC 3 ,CD171 ,CD33 ,CEA ,Hcd70 ,IL13R α 2 ,PSCA ,PSMA ,VEGFR2 ,CEA 等 ,适应证包括胶质母细胞瘤、宫颈癌、胰腺癌、卵巢癌、肺癌、肝癌、肉瘤、前列腺癌、乳腺癌等。在实体瘤进行的临床试验中 ,中国和美国 CAR-T 细胞的抗原选择差异稍大 ,除 GPC3 ,mesothelin ,HER2 ,EGFRvIII 等常用实体肿瘤标志物在两国临床试验中均有采用外 ,两国实体肿瘤 CAR-T 细胞治疗的靶向抗原也存在显著差异 ,这与实体肿瘤中肿瘤相关抗原的特异性不高有一定关系。

3 讨论

通过比较中国和美国的 CAR-T 细胞临床试验情况,我们可以发现,虽然中国的临床试验起步较晚,但是近 2 年来增速明显,而且增速呈不断增加的趋势。截止 2017 年 6 月 30 日,中国在 clinicaltrial.gov 上登记的 CAR-T 细胞临床试验数量已经超过美国,成为世界上注册临床试验数量最多的国家。除了北京、上海、广东等传统创新药研发活跃的地区外,重庆、合肥、徐州、南京、郑州等地区的临床试验也非常活跃,CAR-T 细胞临床试验在中国出现多点开花的局面。中国创新性医药企业在 CAR-T 细胞的研发中也非常活跃,仅 clinicaltrial.gov 上注册的发起或参与 CAR-T 细胞临床试验的企业就有 10 家以上,实际参与的医药企业可能更多,说明中国在该领域的人才和技术储备较好,为促进中国细胞治疗行业的迅速发展奠定了良好基础。

但是,通过比较中国与美国的临床试验,我们也发现了中国 CAR-T 细胞临床试验面临的一些问题。首先,虽然中国注册临床试验数量已经超过美国,但与美国多中心临床研究较为普遍不同,中国大多数医疗机构发起的临床试验为单中心试验,每个地区或医疗机构所承担的实际临床试验数量与美国相比还有较大差距。其次,中国招募人数超过 50 人的临床试验占比约 15.7%,低于美国的 35.4%。总体上中国 CAR-T 临床试验中招募的受试者规模小于美国,这可能导致安全性风险或有效性证据不能在临床试验中充分暴露,影响对临床试验中安全性或有效性结果的判断。第三,美国 I 期试验数量与 I/II 期试验数量的比例为 4.56,而中国 I 期与 I/II 期试验数量的比例为 0.58,说明美国 CAR-T 细胞临床试验从 I 期向中晚期临床试验过渡时更加谨慎,倾向于 I 期研究结束后再进行下一阶段临床试验;而

中国的临床试验更倾向于直接进入 I/II 期临床研究,试验设计更加激进。在临床试验受试者规模较小的情况下,更激进的临床试验设计可能存在一定的安全性风险,针对这一问题需要开展更多研究^[3]。

4 结语

近年来,随着肿瘤免疫细胞治疗的发展和初步临床试验中显示出的巨大潜力,CAR-T 细胞治疗在世界范围内的关注度不断增加。其中,中国和美国的 CAR-T 细胞临床试验发展最为迅速,两国的 CAR-T 细胞临床试验数量占全世界的 70% 以上。与中国在传统小分子药物的临床试验领域较为落后的情况不同,中国的 CAR-T 细胞临床试验显示出增速快、数量大、技术代差小等显著特点,已经呈现出与美国并驾齐驱、领先其他国家和地区的发展趋势。比较中国和美国的 CAR-T 细胞临床试验情况,可以发现中国 CAR-T 细胞临床试验中存在的问题,总结研究经验,为促进 CAR-T 细胞临床试验在中国的顺利发展提供有益参考。

[参 考 文 献]

- [1] MAUDE SL, FREY N, SHAW PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517.
- [2] GRUPP SA, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(16): 1509-1518.
- [3] FDA. Considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products [EB/OL]. (2015-06) [2017-07-01]. <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM564952.pdf>.

编辑:王宇梅/接受日期:2017-10-13

