

## 血液肿瘤创新药物关键性注册研究设计要素的审评考虑

邹丽敏 李新旭 齐玥丽 杜瑜 陈小明 杨志敏

国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100022

通信作者:杨志敏,Email:yangzhm@cde.org.cn



扫码阅读电子版

**【摘要】** 近年来,国内抗肿瘤创新药物的研发环境快速发生变化,给药物创新带来了各种挑战,如何在早期临床研究阶段探索出药物的临床优势,并制定出科学合理且高效的关键性注册研究方案即是挑战之一。文章以血液肿瘤创新药物为例,从临床审评人员的角度出发,对进入关键性注册研究的时机和方案要素的审评考虑进行阐述,为新药研发提供参考。

**【关键词】** 血液肿瘤; 新药审评; 关键性注册研究

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20220111-00014

### Considerations on pivotal clinical trial design of innovative new drugs for hematological malignancies

Zou Limin, Li Xinxu, Qi Yueli, Du Yu, Chen Xiaoming, Yang Zhimin

Center for Drug Evaluation, National Medicine Products Administration, Beijing 100022, China

Corresponding author: Yang Zhimin, Email: yangzhm@cde.org.cn

**【Abstract】** The rapid changes in the research and development environment of new anti-tumor drugs in China have brought various challenges to drug innovation. How to explore the clinical advantages of new drugs in the early phase, and design scientific, reasonable and efficient pivotal clinical trials for drug registration accordingly, is one of the key challenges. This article takes innovative new drugs for hematological malignancies as an example, comprehensively elaborates the considerations on the timing for entering the pivotal clinical trial and the key elements of the trial design from the perspective of clinical reviewers.

**【Key words】** Hematological malignancies; New drug review; Pivotal clinical trial

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20220111-00014

自2015年8月国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》<sup>[1]</sup>以来,中国药品的审评审批体系发生了重大变革,药品审评审批制度的改革任务由最初的消积压、缩时限,逐渐转化为提质量、建标准。越来越多国外创新药物将中国纳入全球同步研发的行列,中国监管机构有机会在关键性注册研究的设计初期加入讨论,从科学和监管的角度提出建议。国内的抗肿瘤药物创新不再满足于单纯的跟随和复制,更加注重新适应证的开拓和药物优势的挖掘,并逐步将视野投向国际市场。与此同时,临床实践也发生变化,可选择的药物及药物组合方式越来越多,标准治疗方案修改速度也明显加快。以慢性淋巴细胞白血病为例,最初以烷化剂治疗为基础,抗CD20单抗出现后免疫化疗方案提高了治疗反应率,延长了生存时间,而近年来上市的Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、bel-2抑制剂不但克服了del 17p人群对免疫化疗反应不佳的问题,还使去化疗方案成为可能。上述变化给中国药物创新带来机遇的同时也带来了各种挑战,其中之一就是如何根据药物的自身特点制定出既符合患者利益和临床需求又精准高效的临床研发计划。为促进抗肿瘤药物的科学有序开发,国家药品监督管理局药品审评中心近日发布了《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》<sup>[2]</sup>。

在新药临床研发过程中,关键性注册研究往往是决定创

新药成败的关键,方案要素和细节设计都必须十分谨慎。审评机构鼓励申请人在进入关键性注册研究前与适应证审评小组进行充分沟通,明确现有数据是否可支持进入关键性注册研究,并就研究方案内容达成一致。临床医生、申请人和监管机构各自贡献其观点和经验,设计出兼顾科学与效率,既尊重临床实践、符合患者利益,又能满足监管要求、最大程度凸显药物临床价值的关键性注册研究方案。文章以血液肿瘤创新药物为例,对临床审评员在评价关键性注册研究过程中的考虑要点进行全面阐述,为新药研发人员提供参考。

### 1 进入关键性注册研究的时机评价

每一个创新药物在进入临床研究前,都应以患者未满足的临床需求作为切入点,充分结合药物的作用机制和预期优势,拟定科学合理的临床研发计划。以临床研发计划指导探索的方向,并根据探索研究的实际结果不断调整计划和预期,精准判断出药物在目标人群中的真实优势,以期最大限度提高关键性注册研究的成功率。关键性注册研究设计中,前期数据的积累是最大的影响因素,决定了进入关键性注册研究的时机。监管机构强调前期数据的积累,是因为创新药物独特的分子结构意味着特有的体内过程和药理学特征,因此不同药物之间的安全性和有效性必然存在差异。同靶点产品的

临床研发经验可作为重要参考,但创新产品自身的探索性研究数据才是支撑其临床研发策略和关键性注册研究的首要依据。在探索不充分的情况下进入关键性注册研究,药物的剂量效应关系、优势人群、重要的安全性信息尚不明确,将大大增加关键性注册研究的失败概率。关键性注册研究往往需要较大的样本量,若因前期探索不充分以失败告终,不仅造成临床资源的浪费,还有可能给参与研究的受试者带来危害。充足的早期研究数据可清晰揭示新疗法的优势人群,以及治疗优势主要来自于提高缓解率还是将更多患者的疾病长期维持在无进展稳定状态,从而在最有可能获益的患者中选择既能代表临床价值又能反映产品优势的主要疗效指标。此外,产品自身的早期有效性数据可帮助申请人提出最合理的关键性研究统计学假设,从而计算出最具效率的样本量。

为了对新药研发加以引导,国家药品监督管理局药品评审中心肿瘤适应证小组近期发布的部分指导原则对关键性注册研究沟通交流前的样本量提出了最低要求<sup>[3]</sup>。但严格来说,对所有药物都预设一个相同的关键性研究时机并不科学。药物研发人员在研究过程中应自觉对安全有效性数据进行不断分析挖掘,把握进入关键性注册研究的时机,至少需要关注以下两个方面。

### 1.1 优势人群的确定

通常,抗肿瘤药物的研发会基于作用机制和临床前研究结果选择优势瘤种,并在经现有治疗手段充分治疗后复发难治的患者中率先进行剂量探索和药效验证,根据阶段性的获益风险评价结论逐步拓宽探索人群,发掘优势人群是早期探索性研究最重要的目标之一。每个创新药物的研发都应从药物自身特点出发,立足临床实践并对未来的变化进行充分评估,有方向性地探索优势人群。研发者需要清晰地认识到,即使两个药物作用机制非常相似,目标药效以外的药物作用很可能对其临床应用和人群定位产生重要影响,例如同为FLT3抑制剂的midostaurin和富马酸吉瑞替尼在急性髓系白血病中的临床研发策略完全不同<sup>[4-5]</sup>。稳健的早期有效性数据是精准定位目标人群的基础,例如luspatercept因为早期研究中发现输血负荷过重的 $\beta$ -地中海贫血受试者输血改善临床价值有限,因而在关键性注册研究中选择了既往24周红细胞输注 $< 20$  U的患者,以提高治疗获益<sup>[6]</sup>。生物标志物对优势人群的选择有重要价值,在早期研究中积极探索生物标志物并以此作为人群区分或富集的依据是一种重要的临床研发策略<sup>[7]</sup>,例如采用肿瘤细胞/免疫细胞的程序性死亡受体配体1(PD-L1)表达率对程序性死亡受体1(PD-1)/PD-L1单抗类药物的治疗人群进行筛选,提高了研发的成功率。

### 1.2 给药方案的选择依据

进入关键性研究之前,应该有充分的依据论证当前拟定的给药剂量和策略是趋近最优的方案。传统的细胞毒性药物通常采用可满足预期治疗反应的最大耐受剂量作为推荐剂量,但这一给药策略对靶向药物可能并不适用。在讨论靶点明确的抗肿瘤药物给药方案时,药效学指标的变化规律可用于判断进入治疗反应平台期的剂量水平,也可用于指导拟定给药频率。例如BTK抑制剂的外周血单核细胞BTK受体结合

率及结合持续时间<sup>[8]</sup>,抗CD20单抗的B细胞耗竭及恢复规律,都已经成为确定相关药物单次给药剂量和给药频率的良好指标。根据产品的作用机制选择适宜的药效学指标指导研发,有助于减少过度暴露,提高患者耐受性和预期的获益风险比。抗肿瘤药物剂量调整方案的依据是一个容易被忽略的问题,在发生不良反应时,选择暂停给药还是降低剂量?选择降低剂量时应如何确定可允许的最低剂量?不少抗肿瘤药物引起的不良反应集中发生在起始治疗阶段,常在用药初期采取各种手段提高耐受性,例如维奈克拉在慢性淋巴细胞白血病中采用阶梯递进给药的策略,使肿瘤溶解综合征的发生风险得到良好控制,不少其他同机制药物在剂量探索过程中不再对单剂量给药方案进行探索,直接采用与维奈克拉完全相同的29 d递增策略,却忽略了在安全的前提下快速进入目标治疗剂量是抗肿瘤治疗的基本原则。暴露效应相关性分析可以为绝大多数与剂量、给药频率、用药策略相关的问题找到解决方案,在早期探索性研究中纳入具有复杂特征的受试者,则可以拟定适合绝大多数患者的给药方案提供分析基础。多数抗肿瘤治疗并不以治愈为目标,理想的治疗方案应在缓解率和治疗的可持续性之间寻找平衡。

## 2 关键性注册研究的设计要素评价

必须强调的是,审评员不会脱离药物整体的临床研发策略和已有的安全有效性数据对关键性注册研究进行孤立地评价。在评价关键性注册研究方案时,首先要对研究的总体设计策略形成初步印象,例如研究是随机对照设计还是单臂设计,是优效设计、非劣效设计还是等效设计等,这将决定对其他设计要素的审评方向。之后,再对目标人群、治疗方案、对照选择(包括历史对照数据)、主要及次要研究终点以及包括样本量计算在内的统计分析计划等关键要素的细节进行评价<sup>[9]</sup>。各种要素都需得到前期数据的支撑,相互之间具有符合临床实践的逻辑关系,并且可以证明新的治疗药物和治疗方案可为患者带来临床获益。

### 2.1 人群定义

关键性注册研究选择的目标人群应具有未满足的临床需求,且新药、新方案前期数据表明的优势人群及其治疗获益与关键性研究所选择的目标人群和治疗目标相吻合。通常建议在纳入、排除标准中对人群的定义进行清晰准确的描述,以保证纳入的受试者可以真实代表新药、治疗方案的目标人群。人群的定义至少应包括受试者的疾病、疾病诊断方式和标准、既往治疗史或后续治疗计划、必须排除的亚型或高风险人群,且根据疾病特征和其他设计要素对人群的定义做必要补充。以复发难治弥漫大B细胞淋巴瘤为例,应明确既往接受的治疗线数,且由于一线标准治疗非常明确,接受过足周期利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松或类似免疫化疗方案治疗应该为复发难治定义的基本要求,如果为至少接受过二线治疗的患者,末次治疗期间或治疗后应该有明确的疾病进展记录;根据治疗方案的特征,明确是否可以纳入符合移植条件的患者;明确对双打击、三打击、双表达等特殊亚型的要求。如果选择某一单药作为对照治疗且允许受试者既往接受

过该产品治疗,则应该选择该药物未治或敏感的患者入组;如果对照治疗为联合方案,也应选择预期该方案可获益的患者作为研究对象,且考虑将受试者既往对联合方案中关键药物的治疗史、治疗反应作为随机的分层因素。相比随机对照研究,对单臂设计研究人群定义细节的审评会更为谨慎。

## 2.2 随机化与分层

采用随机方式分配治疗方案是准确检验试验药物、治疗方案相比现有治疗手段是否具有优势及优势大小的基本前提。随机化的时机非常重要。一般而言,在筛选成功后应尽快进行受试者治疗方案的随机分配。当对照组治疗方案并不唯一时,研究者应在随机化前据受试者的疾病状态、耐受程度或既往治疗情况,从多个可供选择的对照组治疗方案中为受试者预选最适合的方案,并进行记录。数据分析时应应对随机化前预选的对照组治疗方案在随机化后的两个治疗组间是否平衡进行评价。当治疗分阶段进行且每阶段治疗目的不同时,可能需要二次随机化。如新的治疗方案中包含诱导缓解治疗及缓解后维持治疗两个阶段,但维持治疗的价值并不明确或标准治疗方案中不包括维持治疗时,通常需要在诱导缓解治疗结束后、维持治疗起始前将获得缓解的受试者二次随机分配至维持或非维持组进行比较,以明确维持治疗的作用。

如果具有某些特征的患者治疗预后显著优于或劣于其他患者,但这些患者占比相对较低时,则很可能无法通过简单随机化即得到平衡。为了避免已知的重要预后因素不能在治疗组间充分平衡,往往根据人群、适应证的特征和试验药物的作用机制,选择已知的可能对治疗反应和临床实践产生明确且显著影响的因素作为分层因素,进行分层随机化。分层因素不宜过多,通常不超过3个<sup>[10]</sup>,应优先选择综合性好、对预后影响权重较大和(或)预计简单随机化时无法充分平衡的预后因素。前文中提到的因对照组治疗方案不唯一而在随机化前预选的治疗方案,往往是研究者综合了多方面条件后的治疗决策,是对预后影响权重较大且综合价值很高的分层因素。

## 2.3 对照选择

肿瘤的治疗目标非常明确,即延长患者的生存期以不断趋近于一般人群的预期寿命,或通过延长患者的无病生存期、无进展生存期以获得接受更多抗肿瘤治疗的机会,因此在研发新药、治疗方案时应相比现有治疗手段具有符合上述治疗目标的优势。新的治疗不应牺牲患者的生存机会,因此抗肿瘤新药的关键性注册研究通常不接受非劣效设计,并且应选择目前普遍可获得的最佳治疗方案作为对照。如果目标人群的标准治疗方案非常明确,应选择标准治疗作为对照组;如果对最优方案有争议存在多种无优劣之分的推荐方案,对照治疗可以是这些推荐方案中有代表性的一种,也可以是其中多种,由研究者选择;如果临床实践中根据患者的疾病状态选择不同的治疗方案,对照治疗应反映这种实际情况,并在方案中明确具体的选择依据;如果现阶段仍缺乏有效治疗手段或通常建议姑息治疗,对照组也可以是最佳支持治疗。

某些疾病可能存在临床实践与药物实际注册状况不完全匹配的情形,例如,阿扎胞苷已成为不适合接受强化治疗的急性髓系白血病患者的标准治疗药物之一,但却没有在任何国

家或地区获批该适应证;苯达莫司汀仅获批准药治疗复发难治惰性非霍奇金淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病,而在临床实践中其却与利妥昔单抗联合用于治疗弥漫大B细胞淋巴瘤或惰性非霍奇金淋巴瘤(包括新诊断患者)<sup>[11]</sup>。此时,选择临床实践充分验证的治疗方案作为对照治疗是符合患者利益的,不应受到药物实际获批适应证的限制。国际多中心关键性注册研究的对照治疗选择还应充分考虑国家或地区间差异,例如阿柔比星并未在欧美各国获批上市,但作为联合方案用药被广泛应用于中国复发难治急性髓系白血病,在该类人群中开展国际多中心研究时应考虑提供符合中国临床实践的治疗选择。拟采用生物类似药或仿制药作为对照治疗时,建议提前与监管机构进行沟通交流。

如果前期探索性研究数据表明,某药物在经现有治疗手段充分治疗后仍复发或难治的肿瘤人群中可获得远优于当前临床实践数据的有效性结果,申请人可提出开展单臂设计关键性注册研究的计划。由于研究中缺乏平行对照,申请人应同时提供历史数据作为选择主要疗效指标及其单组目标值的依据。历史数据可来源于高质量的Meta分析或流行病学研究,也可来源于既往的设计良好的随机对照研究,申请人也可提前或同期开展真实世界研究<sup>[12]</sup>,为单臂研究提供对照信息。

## 2.4 疗效评价

在选择主要疗效指标时,应首先考虑总生存期的可行性。对于患者生存时间较长的瘤种,也可视疾病特征和治疗现状选择延长无进展生存期、无病生存期或无事件生存期作为关键性注册研究的主要疗效指标。以完全缓解率、客观缓解率或微小残留病反应(阴性)率作为替代终点,使早期临床研究中临床优势突出的抗肿瘤药物加快获得批准上市,这也是近年来备受关注的注册路径。在以缓解率作为主要疗效终点时,缓解持续时间是非常关键的支持性数据,有质量的持久性缓解是缓解率优势转化为长期生存获益的保障。在以缓解率作为主要疗效指标时,应同时将无进展生存时间和总生存时间列为重要的关键性次要疗效指标,直接反映长期生存获益的有效性数据是后续结果评价时不容忽视的支持性数据。

在进行疗效评价时,应选择学术界公认的评价标准。监管决策时通常对新的缓解分类或定义持保守态度,例如免疫治疗过程中的假性进展,部分药物治疗慢性淋巴细胞白血病过程中发生的伴淋巴细胞增多的部分缓解,在有充分证据表明这些新分类与长期获益之间的相关性之前,倾向于采用传统的疗效评价标准进行主要分析,同时应用新的评价标准进行敏感性分析。如果评价标准共识在试验进行过程中发生实质性的变更,通常不建议对研究方案中的评价标准进行变更。但是,研究方案制定者应对评价标准的变化有所预见并采取合理的应对措施。例如GOYA研究于2011年启动<sup>[13]</sup>,采用Cheson 2007标准进行弥漫大B细胞淋巴瘤疗效评价,但结合临床实践中对PET-CT的应用,采用了含PET-CT结果的评估标准进行了敏感性分析,与之后的Lugano 2014标准进行衔接。单臂研究在选择疗效评价标准时应充分考虑与历史数据的可比性,例如acalabrutinib在复发难治套细胞淋巴瘤中开展的单臂注册研究采用了Lugano 2014标准进行主要分析<sup>[14]</sup>,但同时

采用Cheson 2007标准进行敏感性分析,便于与历史数据及同类产品前期研究结果进行比较,以更准确地评价其治疗优势。

### 2.5 样本量

抗肿瘤药物关键性注册研究遵循一般的样本量计算和期中分析原则。研究方案中应阐述样本量的确定依据和统计学假设,创新药物前期探索性研究中获得的有效性数据是样本量计算的重要支持依据。例如,某药物关键性注册研究的主要疗效指标为无进展生存时间,则建议在探索性研究期间即对目标人群接受新药物、治疗方案的无进展生存时间进行观察评估,从而对试验治疗相对对照治疗在改善无进展生存方面的优势有合理的预期,尽可能精准地计算出达到主要疗效终点所需的事件数和样本量,避免因样本量估算失误给试验结果带来不利影响。原则上,单臂设计的关键性注册研究不接受在试验开展期间调整样本量。

### 2.6 中心化管理

在关键性注册研究中强调中心化管理,包括中心病理确诊受试者的诊断、独立疗效评价委员会进行疗效评价、采信中心实验室对检测结果进行主要分析等。中心化管理具有以下优势:提高标准化程度,尽量克服临床实践中区域化差异带来的问题;确保进入研究的受试者是诊断明确的目标人群;中心化评价和检测结果与本地或研究者评价和检测结果互证,减少不确定性;提高试验组与对照组间比较结果的可靠性,并提高不同临床研究间的数据可比性和可参考性。

## 3 总结

随着新机制抗肿瘤药物的不断涌现,在设计关键性注册研究时,需要既不违反临床研究的一般规律和要求,又有所创新。以临床价值为新药研发的导向,充分了解药物的安全有效性特征,找准优势人群,设计出科学合理的关键性注册研究方案。如何在提高新药研发效率的同时,精准定位新药的获益风险,最大限度给患者带来生命质量的提升,是药物研发人员、临床研究者和药品监管机构共同追求的目标。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 邹丽敏、李新旭:资料采集、论文撰写;齐玥丽、杜瑜、陈小明:资料采集、论文修改;杨志敏:论文指导、论文修改

### 参考文献

[1] 中华人民共和国中央人民政府. 国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见[EB/OL]. 北京:中华人民共和国中央人民政府. 2015-08-18 [2021-12-20]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content\\_10101.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-08/18/content_10101.htm).

[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》的通告[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心. 2021-11-15 [2021-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ef7bfde96c769308ad080bb7ab2f538e>.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《单臂试验支持上市的抗肿瘤药进入关键试验前临床方面沟通交流技术指导原则》的通告[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心. 2020-12-03 [2021-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a6d7894c0ee2aaa37fd1ca8e>

941cdab.

[4] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 454-464. DOI: 10.1056/NEJMoa1614359.

[5] Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(18): 1728-1740. DOI: 10.1056/NEJMoa1902688.

[6] Cappellini MD, Viprakasit V, Taher AT, et al. A phase 3 trial of luspatercept in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13): 1219-1231. DOI: 10.1056/NEJMoa1910182.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《生物标志物在抗肿瘤药物临床研发中应用的技术指导原则》的通告[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心. 2021-12-06 [2021-12-20].

[8] Alsadhan A, Cheung J, Gulrajani M, et al. Pharmacodynamic analysis of BTK inhibition in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with acalabrutinib [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(12):2800-2809. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-3505.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《抗肿瘤药物临床试验统计学设计指导原则(试行)》的通告[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心. 2020-12-31 [2021-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/b8a33e6df753b13e091b83b8d5a412f8>.

[10] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Statistical principles for clinical trials (E9) [EB/OL]. Geneva, Switzerland: ICH. 1998-02-05 [2021-12-20]. [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf).

[11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas (version 5.2021) [EB/OL]. Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network. 2021-09-21 [2021-12-20]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf).

[12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《用于产生真实世界证据的真实世界数据指导原则(试行)》的通告[EB/OL]. 北京:国家药品监督管理局药品审评中心. 2021-04-13 [2021-12-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2a1c437ed54e7b838a7e86f4ac21c539>.

[13] Sehn LH, Martelli M, Trněný M, et al. A randomized, open-label, phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of GOYA [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 71. DOI: 10.1186/s13045-020-00900-7.

[14] Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10121): 659-667. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.

(收稿日期:2022-01-11)

(本文编辑:郎华 校对:李旭清)