

## 罕见病药品贝林妥欧单抗临床研发和风险获益评估及启示

王雪云<sup>1</sup>, 董江萍<sup>2\*</sup>

1. 沈阳药科大学 工商管理学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 国家药品监督管理局 食品药品审核查验中心, 北京 100044

**摘要:** 贝林妥欧单抗(通用名 blinatumomab、中文商品名贝利妥、英文商品名 Blincyto)于2014年获美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,是全球首个治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)的双靶点抗体药物,持证商为美国安进公司(Amgen)。作为创新生物制品,其上市申请、审评和批准过程分别经历了FDA孤儿药(orphan drug)资格认定、突破性治疗药品(breakthrough therapy)资格认定、优先审评(priority review)资格认定、附条件批准(accelerated approval)等创新药的优先和特殊政策。通过文献研究法,收集、整理、分析了FDA首次批准贝林妥欧单抗的审评报告及相关文献,在全面了解该品种特点及审评审批过程的基础上,以有效性研究评价模式为切入点,尝试总结“以患者需求为核心,以临床价值为导向”的创新药物审评审批理念的具体实践经验,以期为我国新药研发和审评提供借鉴。

**关键词:** 贝林妥欧单抗; 孤儿药; 罕见病; 研发审评; 患者需求; 临床价值

**中图分类号:** R951 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)04-0618-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.04.003

## Clinical development and risk benefit assessment of orphan drug blinatumomab and its implications

WANG Xueyun<sup>1</sup>, DONG Jiangping<sup>2</sup>

1. School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Center for Food and Drug Inspection of National Medical Products Administration, Beijing 100044, China

**Abstract:** Blinatumomab (proprietary name is Blincyto) was approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2014. It is the first bispecific antibody drug for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL), licensed by Amgen. As an innovative biological product, the marketing application, review and approval process of blinatumomab went through expedited procedures such as Orphan Drug designation, Breakthrough Therapy designation, Priority Review designation and Accelerated Approval. This study collected, sorted out and analyzed the review report and related literature of the initial approval of blinatumomab by FDA through literature research method. Based on a comprehensive understanding of the characteristics of this drug and its review and approval process, focusing on its efficacy evaluation model, the author tries to conclude the specific practical experience of the review and approval concept for new drugs, that is "needs of patients as the core and clinical value of drug as the orientation", which is expected to provide reference for the development and evaluation of new drugs in China.

**Key words:** blinatumomab; orphan drugs; rare diseases; development and review; needs of patients; clinical value

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种因B系或T系淋巴细胞在骨髓内异常增生引起的恶性肿瘤性疾病。异常增生的原始细胞在骨髓聚集并抑制正常造血功能,进而导致贫血、血小板减少和中性粒细胞减少,同时也可侵及骨髓外的组织,如脑膜、淋

巴结、性腺、肝等<sup>[1-2]</sup>。最常见的B细胞系ALL是带有B细胞标记物(如CD19)的前体B细胞表型(约占85%)<sup>[3]</sup>。

ALL成年患者的长期生存率较低,除部分患者初次即确诊为难治性ALL患者外,30%~60%获得

收稿日期: 2021-11-13

第一作者: 王雪云,女,硕士研究生,研究方向为药事管理。E-mail: 773321949@qq.com

\*通信作者: 董江萍,女,主任药师,主要从事药品研发、注册管理、监管检查政策研究。Tel: (010)68441000 E-mail: dongjiangping@sina.com

完全缓解(CR)的患者最终会进展为复发/难治性 ALL (relapsed/refractory ALL, R/R ALL)<sup>[4]</sup>。R/R ALL 成人患者的中位生存期为3~6个月,使用单药化疗达到CR的比例仅为8%。接受单药化疗达到长期生存的患者仅为1%,且仅有36%的患者能够进入造血干细胞移植(HSCT)治疗。R/R ALL 的标准治疗是联合化疗,完全缓解率为25%~46%,首次缓解时间短,既往复发较多,HSCT后复发率也高。临床上以微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)作为评估ALL复发概率的指标,MRD指急性白血病患者经过诱导化疗或骨髓移植,达到临床和血液学CR(骨髓中原始及幼稚细胞小于5%)后,体内残存少量白血病细胞的状态<sup>[5]</sup>。MRD低于 $1 \times 10^{-4}$ 可改善预后,但研究显示ALL通过化疗达到CR的患者中仅30%能够达到该MRD水平。因此R/R ALL 仍然需要其他的有效疗法<sup>[6-7]</sup>。

2014年12月,美国安进公司(Amgen)的全球首个同时靶向T细胞标记物CD3和B细胞标记物CD19的双靶点抗体药物贝林妥欧单抗获批上市,用于治疗费城染色体阴性(Ph<sup>-</sup>)的复发性或难治性前体B细胞ALL。贝林妥欧单抗通过与B-ALL细胞表面表达的CD19和T细胞表面表达的CD3结合,介导T细胞和靶细胞之间溶解细胞突触的形成,激活T细胞释放蛋白水解酶,杀死表达CD19的增殖和静息靶细胞。贝林妥欧单抗被美国食品药品监督管理局(FDA)授予孤儿药和突破性治疗药品资格,经优先审评、附条件批准在美国上市。随后该药分别获得欧盟、日本及中国批准。本研究通过文献研究法,收集、整理、分析了FDA首次批准贝林妥欧单抗的审评报告及相关文献,在全面了解该品种特点及审评审批过程的基础上,以有效性研究评价模式为切入点,尝试总结“以患者需求为核心,以临床价值为导向”的创新药物审评审批理念的具体实践经验,以期为我国新药研发和审评提供借鉴。

## 1 贝林妥欧单抗在美国上市的历程

贝林妥欧单抗的临床开发始于2006年,最初由

MedImmune公司在2006年8月向FDA递交新药临床试验申请(IND100135)。2008年5月,该创新药以适应症“急性淋巴细胞白血病”被FDA认定为孤儿药。2009年7月申办方变更为Micromet,2012年3月申办方再次变更为美国安进公司。2014年6月30日,FDA基于1项在189例ALL患者中进行的II期临床试验MT103-211(该试验为上市申请的关键试验)将贝林妥欧单抗认定为突破性治疗药品。突破性治疗药品的认定标准是初步临床证据证明试验用药物至少在1个临床重要终点上比现有疗法有显著性改善。获得突破性治疗药品资格认定的药物可以获得FDA深入的研发指导、高级管理人员的组织承诺、滚动审评及优先审评的资格<sup>[8]</sup>。2014年9月19日,申请人提交贝林妥欧单抗新药上市申请(new drug application, NDA),FDA对该申请优先审评,审评时限少于3个月,并于2014年12月3日附条件批准上市。FDA批准贝林妥欧单抗的条件是上市后完成贝林妥欧单抗与标准治疗对照的验证性研究(TOWER),并制定风险评估和降低策略管理计划(risk evaluation and mitigation strategies, REMS)。申请人提交NDA时,验证性试验已在开展当中<sup>[4]</sup>。贝林妥欧单抗在各国的上市时间见表1。

## 2 贝林妥欧单抗临床研发和风险获益评估<sup>[4,12-14]</sup>

### 2.1 贝林妥欧单抗临床试验概述

美国安进公司NDA中提供给FDA的临床试验具体情况见表2。

### 2.2 关键性临床试验

支持贝林妥欧单抗批准的关键性试验是MT103-211,即1项在189例R/R ALL成人患者中开展的采用单药治疗的国际多中心单臂开放性II期临床试验,试验共纳入189例患者,但FDA在审评时认为符合条件的受试者为185例,并将后者作为有效性分析的数据集。

**2.2.1 给药方案** MT103-211的给药方案为2个周期的诱导期+3个周期的稳固期。每个治疗周期为

表1 贝林妥欧单抗在各国上市的时间

Table 1 Marketing time of blinatumomab in various countries

国家/地区	上市时间	上市路径
美国	2014-12-03	孤儿药;突破性疗法;附条件批准;优先审评 <sup>[4]</sup>
欧盟	2015-11-23	孤儿药;附条件上市许可 <sup>[9]</sup>
日本	2018-09-21	孤儿药 <sup>[10]</sup>
中国	2020-12-02	附条件批准;优先审评 <sup>[11]</sup>

表2 贝林妥欧单抗临床试验(截止到申请提交的时间)  
Table 2 Clinical trials of blinatumomab (as of time of application submitted)

试验名称	状态	设计	给药方案	人群	样本量	主要终点	
关键性研究	MT103-211	进行中	单臂开放性II期 期试验	9→28 μg·d <sup>-1</sup> 阶梯式给药(step dose)	Ph <sup>-</sup> 前体B细胞 R/R ALL成人患者	189例(预计招募220例受试者)	2个治疗周期后的CR/CRh* <sup>①②</sup>
支持性研究 (有效性和安全性)	MT103-206	进行中	单臂开放性II期 剂量-范围试验	5~30 μg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×28 d	Ph <sup>-</sup> 前体B细胞 R/R ALL成人患者	36例	2个治疗周期后的CR/CRh*
	MT103-205	进行中	单臂开放性I、II期 剂量-递增试验	I期:3.75~60 μg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×28 d II期:5→15 μg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> 阶梯式给药	2次或2次以上复发的前体B细胞ALL儿童患者	I期:41例 II期:计划招募40例	I期:MTD <sup>③</sup> II期:两个治疗周期后的CR
支持性研究 (安全性)	MT103-202	进行中	单臂开放性II期 期试验	15或30 μg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×28 d	获得CR且MRD阳性的ALL成人患者	21例	4个治疗周期后的MRD阴性
	MT103-203	进行中	单臂开放性II期 期试验	15 μg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×28 d	获得CR且MRD阳性的ALL成人患者	计划招募130例患者	1个治疗周期后的MRD阴性
	MT103-104	完成	单臂开放性I期 剂量-递增试验	0.5~90 μg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×28 d	复发性非霍奇金淋巴瘤成人患者	76例	MTD
	MT103-208	进行中	单臂开放性II期 期试验	9→112 μg·d <sup>-1</sup> 阶梯式给药8周	R/R DLBCL <sup>④</sup> 成人患者	19例(计划招募25例患者)	1个治疗周期后的CR/PR <sup>⑤</sup>
历史对照分析	研究 20120310	完成	历史对照-回顾性研究	/	Ph <sup>-</sup> 前体B细胞 R/R ALL成人患者	694例	CR/CRh*
	研究 119834	完成	建模和模拟	/	Ph <sup>-</sup> 前体B细胞 R/R ALL成人患者	CR模型:2622例;CR持续时间模型:438例;OS模型:3232例	CR;CR持续时间;OS <sup>⑥</sup>

①CR-完全缓解;②CRh\*-伴部分血液学恢复的完全缓解;③MTD-最大耐受剂量;④R/R DLBCL-复发难治性弥漫性B细胞淋巴瘤;⑤PR-部分缓解;⑥OS-总生存期

①CR-complete remission; ②CRh\*-complete remission with partial recovery of peripheral blood counts; ③MTD-maximal tolerable dose; ④R/R DLBCL-relapsing and refractory diffuse large B cell lymphomas; ⑤PR-partial response; ⑥OS-overall survival

6周,给药时间为前4周,剩余2周作为下一给药周期的洗脱期。给药方式为阶梯式固定剂量给药(step dose),第1周期的第1周给药剂量为9 μg·d<sup>-1</sup>,第2~4周的给药剂量为28 μg·d<sup>-1</sup>,第5~6周为洗脱期。第2周期给药剂量为28 μg·d<sup>-1</sup>,稳固期给药剂量也为28 μg·d<sup>-1</sup>。MT103-211给药方案是基于前期

按体表面积给药的安全性数据及药动学/药效学(PK/PD)的数据。贝林妥欧单抗提交NDA的数据主要基于前2个治疗周期的临床试验结果。

**2.2.2 试验终点** MT103-211的主要终点是2个治疗周期后的完全缓解率(CR)+伴部分血液学恢复的完全缓解率(CRh\*)。终点指标CR/CRh\*的下限

值是30%，即CR/CRh\*≥30%。该阈值确定的基础是：申请人对与MT103-211入排标准一致的694例患者的历史数据进行加权分析，结果显示CR/CRh\*预计值为24%（95%CI，20%~27%，CI表示置信区间），因此将MT103-211的终点指标下限值设为30%是合理的。FDA要求申请附条件批准的药品其替代终点能够合理预测真正的临床获益，持久的CR是FDA公认的替代终点，但CRh\*在当时没有被FDA公认为替代终点，且申请人未单独提供终点CRh\*的数据，再加之试验中获得CRh\*的患者数量不足，最终FDA没有将CR/CRh\*作为上市批准的证据。MT103-211的次要终点是CR和缓解持续时间（duration of response, DOR）/无复发生存期（relapse-free survival, RFS），是FDA批准贝林妥

欧单抗的主要证据。

**2.2.3 关键性临床试验结果** MT103-211的关键有效性结果见表3。涉及的主要指标及其判定标准如下：①CR：骨髓原始细胞≤5%，疾病消失且外周血计数完全恢复[血小板计数>1×10<sup>5</sup>·μL<sup>-1</sup>和绝对中性粒细胞计数(ANC)>1 000·μL<sup>-1</sup>]。②CRh\*：骨髓原始细胞≤5%，疾病消失且部分外周血计数完全恢复(血小板计数>5×10<sup>4</sup>·μL<sup>-1</sup>和ANC>500·μL<sup>-1</sup>)。③MRD：通过PCR技术检测的MRD含量<1×10<sup>-4</sup>。④n<sub>1</sub>/n<sub>2</sub>：获得缓解的患者(包括CR、CRh\*、CR/CRh\*)中，MRD值低于1×10<sup>-4</sup>的患者的比例。⑤DOR/RFS：首次缓解(完全缓解或部分缓解，CR/CRh\*)至出现复发或死亡的时间(两者中任意一个出现较早的时间)。

表3 MT103-211关键有效性结果  
Table 3 Efficacy results of MT103-211

总病例数	终点	CR	CRh*	CR/CRh*
185	次要终点:例(占比/%) [95%CI]	60(32.4) [25.7~39.7]	17(9.2) [5.4~14.3]	77(41.6) [34.4~49.1]
185	预后指标(MRD):n <sub>1</sub> /n <sub>2</sub> (占比/%) [95%CI]	48/60(80.0) [67.7~89.2]	10/17(58.8) [32.9~81.6]	58/77(75.3) [64.2~84.4]
185	次要终点(DOR/RFS):中位数/月(范围)	6.7(0.03~16.5)	5.0(0.13~8.8)	5.9(0.13~16.5)

### 2.3 贝林妥欧单抗风险获益评价结论

**2.3.1 有效性评价结论** 贝林妥欧单抗的有效性结论主要基于MT103-211的临床结果。MT103-211的主要终点是CR/CRh\*，试验结果达到有效性阈值30%，但FDA认为MT103-211为单臂试验，且无充分证据证明CRh\*与CR在临床上相当，因此无法从统计学角度基于终点结果CR/CRh\*做出批准贝林妥欧单抗的决定。最终的决策需要基于总体的试验数据。从FDA公布的审评报告来看，贝林妥欧单抗批准的有效性基础为CR、DOR及MRD(表4)。

(1)CR为32%，CR是MT103-211的次要终点。FDA审评员认为CRh\*不足以作为替代终点合理预测临床获益，因此重点关注CR的结果。在MT103-211中，仅CR的值32%就大于设定的阈值30%，因

此FDA将此条证据作为有效性评价的基础。此外，申请人提供了来自8项研究的438名受试者数据并进行模型分析，结果显示现有疗法的CR估计值为13%(95%CI,4%~34%)，且贝林妥欧单抗相对现有疗法的CR优势比(odds ratio)为3.50(95%CI,1.63~8.40)，因此可以得出贝林妥欧单抗的CR优于现有疗法的结论。

(2)中位无进展生存期(RFS)为6.7个月(0.1~16.5个月)，RFS也是MT103-211的次要终点。ALL患者在缓解期仍有较高的死亡风险，因此RFS作为衡量缓解持续时间的指标。试验结果显示获得CR的患者其RFS为6.7个月，FDA认为可以合理得出缓解持久的结论。

(3)MRD水平低于1×10<sup>-4</sup>被认为能够合理预测临床获益。MT103-211中31%的患者其MRD水平低于1×10<sup>-4</sup>。该结果能够作为支持贝林妥欧单抗批准的原因是：根据已公开的数据，经标准疗法治疗后的患者有30%其MRD水平低于1×10<sup>-4</sup>，此时采用历史对照组加权计算得到的缓解率数据(CR/CRh\*=24%)，最终计算得出在获得缓解的患者(CR/CRh\*)中MRD水平低于1×10<sup>-4</sup>的预期值为

表4 贝林妥欧单抗关键有效性证据

Table 4 Critical efficacy evidence of blinatumomab

证据	终点类别	结果
CR	次要终点	32%(95%CI,26%~40%)
RFS	次要终点	中位数为6.7个月(0.1~16.5个月)
MRD<1×10 <sup>-4</sup>	预后指标	31%(95%CI,25%~39%)

7%(95%CI, 4%~12%)。将该比例代入MT103-211获得缓解的患者数量中进行计算(42%),结果仅有12%(95%CI, 8%~18%)的患者其MRD水平低于 $1 \times 10^{-4}$ ,远低于MT103-211实际数据31%。因此31%的MRD应答率可作为贝林妥欧单抗批准的支持性证据。

FDA认为以上3项结果中的任何1项都不足以单独作为判断贝林妥欧单抗有效的充分证据,但3项结果的综合构成了有效性结论的有力基础。

**2.3.2 安全性评价结论** 用于分析安全性的数据基于包括MT103-211在内的7项试验(表2),数据收集时间为2个治疗周期,共计475例ALL/非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)受试者,包括212例R/R ALL成人患者。安全性研究的观察指标为:死亡事件、严重不良事件(SAE)、特别关注的不良事件(adverse events of interest)、常见不良事件、实验室常规检查指标和生命体征变化。2个治疗周期后,试验中发现的主要安全性事件为:细胞因子释放综合征、神经毒性和用药错误。细胞因子释放综合征为致命性不良反应,53%的患者出现神经毒性,是导致剂量中断的主要原因。其他不良反应包括感染、肿瘤溶解综合征、中性粒细胞减少和发热性中性粒细胞减少、肝酶升高和脑白质病。FDA认为通过一定的风险管理措施,如密切监测用药、调整/中断剂量、对医疗人员及患者提供合理的用药指导,可以避免使用贝林妥欧单抗产生的严重或危及生命的毒性作用或超剂量使用。同时,FDA要求申请人制定REMS,确保药物获益大于风险。

**2.3.3 风险获益总体评价结论** 首先,在R/R ALL现有疗法中,单药化疗和联合化疗效果都不理想,因此需要其他更有效的疗法。其次,在MT103-211中,患者CR为32%,优于任何其他单一药物,且疗效持久(RFS中位数为6.7个月)。最后,MT103-211中31%的患者MRD值 $< 1 \times 10^{-4}$ ,优于联合化疗的预计值。贝林妥欧单抗存在实质性非血液学风险,包括致命性不良事件,通过密切用药监测和剂量中断可以降低该风险。基于此,FDA认为贝林妥欧单抗的临床获益大于预期风险。

### 3 对我国创新药注册管理的启示

作为治疗严重危及生命的疾病的药物,贝林妥欧单抗的研发和上市经验对我国新药研发和审评审批具有重要借鉴意义。首先,贝林妥欧单抗临床试验方案设计和风险获益评价充分体现了科学性和灵活性的统一,践行了“以患者需求为核心,以临

床价值为导向”的药物创新理念。其次,在制度方面,贝林妥欧单抗研发上市采用多种加速措施,如孤儿药资格认定、突破性治疗药品资格认定、基于II期试验的附条件批准以及优先审评的资格认定,大大缩短了上市的时间。

#### 3.1 临床试验设计的灵活性

在临床研发过程中,贝林妥欧单抗采用了目前较为先进的临床试验设计方法,单臂、开放性、国际多中心、建模和模拟、真实世界数据,这些工具和方法有以下优势:(1)减少试验样本量,有效保障受试者安全;(2)弥补受试者数量不足的弊端;(3)基于科学算法提供更有力的获益证据;(4)促进药物全球同步上市;(5)提高研发成功的概率。在严重危及生命的疾病领域,我国近年来也鼓励企业灵活设计临床试验方案,但真正付诸实践的仍然主要是外资企业,本土企业在创新的突破性方面还有待加强,建议监管机构加强引导,参与早期试验方案的设计过程,形成行业的正反馈效应。

#### 3.2 风险获益评价模式的灵活性

风险获益评价方面,在原定主要终点CR/CRh\*未能充分证明有效性时,FDA综合考虑次要终点CR、RFS及MRD的结果,肯定药物获益的可能性。安全性方面,即使存在中枢神经系统毒性等严重的不良反应,但只要采取严格的风险管理计划和剂量调整措施,就可以确保患者获益持续大于风险。这种临床评价模式并不会减弱风险获益评价的科学性,反而在评价指标的完整性和综合性方面更有优势,这对我国新药临床评价思路的转变有一定的借鉴意义。

#### 3.3 借鉴和拓展创新药加速上市机制

除优先审评资格认定、突破性治疗药品资格认定、附条件批准等加速上市程序外,FDA和EMA针对严重威胁生命的疾病领域建立了更多加速研发上市的机制,如罕见病、抗生素及基因治疗领域的资格认定程序等。贝林妥欧单抗的研发上市符合多重加速机制,最终审评时限不超过3个月,有效缩短了药物上市的时间。建议我国进一步拓宽创新药加速上市的机制,促进特定疾病领域药物的研发创新,促进有重要临床价值的药物加速上市。

总之,随着社会的发展进步,传统的临床试验设计和药物评价模式已不能充分满足患者的医疗需求。监管机构对于药物研发和审评审批的理念,也需要随医药科技的发展进步以及患者医疗需求的变化适应性进步。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

- [1] 呼艳瑛, 葛繁梅. 成人急性淋巴细胞白血病的治疗进展 [J]. 实用肿瘤杂志, 2014, 29(6): 591-594.  
Hu Y Y, Ge F M. Progress in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia [J]. J Pract Oncol, 2014, 29(6): 591-594.
- [2] NCBI. Acute lymphocytic leukemia [EB/OL]. (2021-06-29) [2021-10-05]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459149/>.
- [3] 汪汀, 马英, 马轶鸣, 等. 急性淋巴细胞白血病新型肿瘤免疫治疗药物 blinatumomab [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(22): 2521-2525.  
Wang T, Ma Y, Ma Y M, et al. Blinatumomab: A novel tumor immunotherapeutic drug for acute lymphoblastic leukemia [J]. Chin J New Drugs, 2015, 24(22): 2521-2525.
- [4] 宋洋, 秘营昌. 成年人复发/难治性急性淋巴细胞白血病的研究进展 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2018, 41(2): 180-184.  
Song Y, Mi Y C. Research progress of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. Int J Blood Transfusion Hematol, 2018(2): 180-184.
- [5] Kuster L, Grausenburger R, Fuka G, et al. ETV6/RUNX1-positive relapses evolve from an ancestral clone and frequently acquire deletions of genes implicated in glucocorticoid signaling [J]. Blood, 2011, 117(9): 2658-2667.
- [6] FDA. Medical Review(S) [EB/OL]. (2014-12-03) [2021-10-10]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125557Orig1s000MedRedt.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125557Orig1s000MedRedt.pdf).
- [7] Przepiorka D, Ko C W, Deisseroth A, et al. FDA approval: Blinatumomab [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(18): 4035-4039.
- [8] FDA. Expedited Programs for Serious Conditions-Drugs and Biologics [EB/OL]. (2014-05-30) [2021-10-10]. <https://www.fda.gov/media/86377/download>.
- [9] EMA. Blincyto: EPAR-Public assessment report [EB/OL]. (2015-07-12) [2021-10-11]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blincyto-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/blincyto-epar-public-assessment-report_en.pdf).
- [10] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on review results [EB/OL]. (2018-09-21) [2021-10-10]. [https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181015001/112292000\\_23000AMX00811\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181015001/112292000_23000AMX00811_A100_1.pdf).
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注射用贝林妥单抗 (JXSS1900060) 申请上市技术审评报告 [EB/OL]. (2021-06-02) [2021-10-10]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=da29c38c1b86a9f56863152545291cf2>.  
Center for Drug Evaluation, NMPA. Technical review report of marketing application of blinatumomab for injection (JXSS1900060) [EB/OL]. (2021-06-02) [2021-10-10]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=da29c38c1b86a9f56863152545291cf2>.
- [12] Gökbüget N, Kelsh M, Chia V, et al. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood Cancer, 2016, 6(9): e473.
- [13] FDA. Summary Review [EB/OL]. (2014-12-03) [2021-10-16]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125557Orig1s000SumR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125557Orig1s000SumR.pdf).
- [14] FDA. CrossDisciplineTeamLeaderReview [EB/OL]. (2014-12-03) [2021-10-22]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125557Orig1s000CrossR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125557Orig1s000CrossR.pdf).

[责任编辑 刘东博]