

附：公示内容可从推荐系统下载（应包括如下方面）

一、推荐中华医学科技奖医学科学技术奖、卫生管理奖、医学科学技术普及奖、青年科技奖候选项目：

1.推荐奖种：医学科学技术类

2.项目名称：人源化 CAR-T 为基础的方案治疗复发难治的 B 细胞肿瘤

3.推荐单位：江苏省医学会

4.推荐意见：

嵌合抗原受体 T ( CAR-T) 细胞疗法已成为最具潜力的血液系统细胞治疗的手段之一，尤其在复发难治性 B 细胞来源肿瘤中显示了较高的有效率和安全性。徐州医科大学附属医院血液科是国内最早开展 CAR-T 细胞研究的中心之一，是最早开展人源化 CAR-T 治疗各类 B 细胞肿瘤的中心，已形成了鲜明的优势和特色。研发的 CAR-T 细胞靶点包括 CD19、CD20、CD22、BCMA 以及双靶点 CAR-T 等；治疗急性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤的总体反应率均超过 90%；在肾功能不全骨髓瘤患者、鼠源性 CAR-T 治疗后失败或复发的患者中应用人源化 CAR-T 治疗获得了令人鼓舞的疗效；在 CAR-T 治疗相关毒性管理方面进行了诸多探索，尤其在细胞因子释放综合征、凝血功能异常、感染等方面进行了较深入研究。相关的研究成果以第一和通讯作者在 *Lancet Haematology* ( IF:11.99) 、 *Leukemia* ( IF:9.9) 、 *Am J Hematol* ( IF:6.137) 、 *BMT* ( IF:6.3) 、 *BBMT* ( IF:6.609) 等国际著名期刊以及中华血液学杂志发表；获得了国际同行专家的高度评价（美国宾州大学 Garfall 教授等在 *Lancet Haematology*, 2019, 发表专家评论）；吸引了国内乃至国际（巴基斯坦）等国家的患者来院进行治疗。同意推荐该项目申报 2023 年度中华医学科技奖。

5.项目简介

一. 项目背景

新的治疗药物和手段明显改善了恶性血液病患者的预后和生存，但是复发难治性 B 细胞肿瘤是一组预后较差的疾病，需要探索更有效的治疗方法，CAR-T 疗法作为一种新型的过继性免疫治疗手段，前期的临床研究显示其对复发难治性 B 细胞肿瘤具有较高的有效性和安全性。

二. 主要技术内容

1. 人源化抗 CD19 CAR-T 细胞治疗复发难治性急性淋巴细胞白血病的有效性和安全性；

2. 人源化抗 CD19 联合 BCMA CAR-T 细胞治疗复发难治型多发性骨髓瘤的有效性和安全性；

3. CAR-T 细胞治疗相关毒性反应防治的探索。

### 三. 授权专利情况

1. 人源化 CAR-T 细胞具有完全自主知识产权，专利申报中。

### 四. 技术经济指标

1. 国内首次用人源化抗 CD19 CAR-T 细胞治疗复发难治性急性淋巴细胞白血病，结果显示，急性淋巴细胞白血病患者经过一次 hCART19s 治疗，有 92.9% 的患者获得了完全缓解；其中 3 例为经过鼠源 CD19 CAR-T 治疗缓解后复发的患者，治疗相关的重度细胞因子释放综合征（CRS）发生率为 23.5%，神经毒性发生率仅为 5.6%，不良事件可控。

2. 创新的设计了人源化抗 CD19 联合 BCMA CAR-T 细胞治疗复发难治型多发性骨髓瘤，结果显示，①复发难治性多发性骨髓瘤患者接受人源化抗 CD19 联合 BCMA CAR-T 细胞治疗总缓解率达到了 95%，包括 43%严格的完全缓解、14%的完全缓解、24%的非常好的部分缓解以及 14%的部分缓解；90%的患者发生细胞因子释放综合征，其中 86%的为 1-2 级细胞因子释放综合征，重度细胞因子释放综合征较低。②肾功能不全骨髓瘤患者接受 CAR-T 治疗的可行性探索，我们在国际上首次尝试给伴有肾功能不全的患者实施 CAR-T 细胞治疗，结果显示患者耐受性较好，且肾功能得到了部分改善或完全恢复正常。

3. CAR-T 细胞治疗相关毒性反应的管理，① CAR-T 细胞治疗中 CRS 危险因素分

### 6. 知识产权证明目录

### 7. 代表性论文目录

[1] Yan Z, Cao J, Cheng H, Qiao J, Zhang H, Wang Y, Shi M, Lan J, Fei X, Jin L, Jing G, Sang W, Zhu F, Chen W, Wu Q, Yao Y, Wang G, Zhao J, Zheng J, Li Z, Xu K. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019 Oct;6(10):e521-e529.

[2] Cao J, Cheng H, Shi M, Wang G, Chen W, Qi K, Li H, Qiao J, Zhao J, Wu Q, Zeng L, Jing G, Zheng J, Xu K. Humanized CD19-specific chimeric antigen-receptor T-cells in 2 adults with newly diagnosed B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2019, Nov;33(11):2751-2753.

[3] Li H, Yin L, Wang Y, Wang X, Shi M, Cao J, Yan Z, Sang W, Cheng H, Zhu F, Sun H, Li D, Jing G, Zheng J, Li Z, Xu K. Safety and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma with renal impairment. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Nov;55(11):2215-2218.

- [4] Wang Y, Qi K, Cheng H, Cao J, Shi M, Qiao J, Yan Z, Jing G, Pan B, Sang W, Li D, Wang X, Fu C, Zhu F, Zheng J, Li Z, Xu K. Coagulation Disorders after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy: Analysis of 100 Patients with Relapsed and Refractory Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 May;26(5):865-875.
- [5] Cao J, Wang G, Cheng H, Wei C, Qi K, Sang W, Zhenyu L, Shi M, Li H, Qiao J, Pan B, Zhao J, Wu Q, Zeng L, Niu M, Jing G, Zheng J, Xu K. Potent anti-leukemia activities of humanized CD19-targeted Chimeric antigen receptor T (CAR-T) cells in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2018 Jul;93(7):851-858.
- [6] 张常晓, 程海, 韩笑, 等. 一种新的高亲和力的人源化抗 CD19 CAR-T 细胞的构建及体外功能验证 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (6): 465-470.
- [7] 齐昆明, 曹江, 程海, 等. 六例血液系统疾病患者嵌合抗原受体 T 细胞治疗后并发弥散性血管内凝血临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40 (5):422-425.
- [8] 徐鸣潞, 齐昆明, 曹江, 李振宇, 徐开林. B-ALL 患者接受 CAR-T 免疫治疗后外周血炎症因子水平与细胞因子释放综合征的相关性分析 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42(2) : 121-126.
- [9] 李慧慧, 孙乾, 韩雅慧, 张焕新, 王莹, 李护君, 程海, 曹江, 曾令宇, 李振宇, 闫志凌, 徐开林. 血清降钙素原浓度预测血液系统恶性疾病患者发生嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法相关细胞因子释放综合征的临床意义 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2020, 43(5):430-434.
- [10] 张焕新, 闫志凌, 李振宇, 等. 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法治疗复发/难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤一例 [J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42(6):469-475.

8. 完成人情况, 包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

第1完成人	姓名	李振宇	职称	主任医师、教授
工作单位	徐州医科大学附属医院		行政职务	科主任
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为项目总负责人，全面负责和主持 CAR-T 研究项目的筹备、设计、实施和总结工作。对本项目贡献主要为：1、推动 CAR-T 技术的成果转化，与以色列 Laniado 医院签署了 CAR-T 技术转让与服务合作协议，扩大了本实验室在国际上的影响力；2、探索 CAR-T 治疗恶性血液病的创新型方案，牵头开展多项 CAR-T 临床研究；3、主持指导撰写 SCI 论文，是代表作 1、3 和 4 的共同通讯作者、多次在国内学术会议上做学术报告；4、参与编写国内首部 CAR-T 治疗学专著，推动我科在国内 CAR-T 细胞治疗领域临床治疗领域临床治疗领域临床和科研处于领先地位。在本项目中的工作量占 80%</p>				

第 2 完成人	姓名	闫志凌	职称	主任医师、副教授
工作单位	徐州医科大学附属医院		行政职务	科副主任
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为本项目的主要参与人之一，负责项目的设计、实施、疗效评估、随访及总结工作，对本项目的技术创新贡献主要为：1. 主持复发难治性 B 细胞淋巴瘤的临床治疗、疗效评估和随访；2. 开辟了双靶点治疗复发难治性多发性骨髓瘤，在国际上首次将人源化 CD19 CAR-T 联合 BCMA CAR-T 应用于复发难治性多发性骨髓瘤；3. 主持撰写了 SCI 论文，是代表作 1-1 的第一作者，多次参加国内学术会议并做报告；4. 通过该项目的执行，我科在国内 CAR-T 细胞治疗 B 细胞淋巴瘤方面具有明显的优势和特色。</p>				

第 3 完成人	姓名	曹江	职称	主任医师、教授
工作单位	徐州医科大学附属医院		行政职务	处长
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为本项目的主要参与人之一，对本项目的技术创新贡献主要为：1、作为主要负责人带领团队在国内第一家使用人源化 CAR-T 治疗难治/复发性急性淋巴细胞白血病，成果发表在 Am J Hematol 等国际权威期刊；2、首次采用双靶点 CAR-T 治疗多发性骨髓瘤，取得了 90% 的有效率并在血液病学顶级杂志 Lancet Haematology 发表了相关论文（代表性论文 1、2）。3、在附件论文中的 1、2、5、6、7 号中本人作为第一作者或通讯作者发表了人源化 CAR-T 治疗难治/复发性急性淋巴细胞白血病及骨髓瘤的相关成果。</p>				

第 4 完成人	姓名	张焕新	职称	副主任医师
工作单位	徐州医科大学附属医院		行政职务	无
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为本项目的主要参与者之一，负责项目的设计、实施、疗效评估、随访及总结工作，对本项目的技术创新贡献主要为：1. 负责和参与了本中心 CAR-T 细胞治疗复发/难治白血病及淋巴瘤的 CAR-T 细胞治疗，确认了 CAR-T 细胞治疗复发难治性中枢神经系统淋巴瘤的有效性和安全性；2. 初步明确了高肿瘤负荷及疾病的快速进展可能是导致疗效不佳的主要原因；2. 开辟了双靶点治疗复发难治性多发性骨髓瘤，在国际上首次将人源化 CD19 CAR-T 联合 BCMA CAR-T 应用于复发难治性多发性骨髓瘤；3. 主持撰写了 SCI 论文，是代表作 1-10 的第一作者，多次参加国内学术会议并做报告。</p>				

第 5 完成人	姓名	王莹	职称	副主任医师
工作单位	徐州医科大学附属医院		行政职务	无
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为本项目的主要参与者之一，对本项目的技术创新贡献主要为：1、围绕着 CAR-T 细胞治疗方向，本人参与并开展了多项临床研究，其中伴有 HBV 感染的 B 细胞肿瘤患者接受 CAR-T 细胞治疗的安全性和疗效的研究结果发表在血液领域权威杂志 Leukemia 上，该项研究结果同时被评为“2020 年中国血液学十大进展”之一；2、所在团队作为牵头单位之一制定了靶向 B 细胞和浆细胞的 CAR-T 细胞治疗中防治乙型肝炎病毒再激活的中国专家共识（2021 年版）；3、主持撰写了 SCI 论文，是代表作 1-3、1-4 的第一作者，多次参加国内学术会议并做报告。</p>				

第 6 完成人	姓名	李护君	职称	主治医师
工作单位	徐州医科大学附属医院		行政职务	无
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为项目参与者，主要负责 CAR-T 研究项目的实施和总结工作。对本项目的创新性贡献主要为：1、探索 CAR-T 治疗恶性血液病的创新型方案，协助负责人完成多项 CAR-T 临床研究工作；2、数据收集、分析并撰写 SCI 论文，是代表作 3 的第一作者、多次在省内会议上做学术报告；3、能与编写国内首部 CAR-T 治疗学专著。在本项目中的工作量占本人总工作量的 40%上。</p>				

第7完成人	姓名	齐昆明	职称	副主任医师
工作单位	徐州医科大学附属医院		行政职务	无
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为本项目的主要参与者之一，对本项目的贡献主要为：1、本中心是国内第一家使用人源化 CAR-T 的单位，构建了人源化 CD19 CAR-T 细胞，成果发表在中华血液学杂志（1-7）。2、CD19-CAR-T 治疗初诊 ALL 患者，使患者达到了完全缓解，成果发表在 Leukemia 等国际权威期刊（1-2），同样 CD19-CAR-T 对于复发难治的急性淋巴细胞白血病中依然发挥很好的疗效，成果发表在美国血液学杂志（1-6）。3、本中心在 CAR-T 后并发症研究中发现，多数患者在并发 CRS 同时，会伴有凝血功能恢复正常水平，成果发表在 BBMT、中华血液学杂志 1-4、1-7。</p>				

第 8 完成人	姓名	程海	职称	副主任医师
工作单位	徐州医科大学附属医院	行政职务	无	
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为本项目的主要参与者之一，对本项目的技术创新贡献主要为：1、本人在围绕 CAR-T 细胞治疗方向，参与并开展了多项临床研究，我们使用人源化 CD19 CAR-T 难治复发 B-ALL 患者取得了令人鼓舞的临床疗效，成果发表在 American Journal of Hematology 国际权威期刊（附件 1-5）；2、并且应用人源化 CD19 CAR-T 治疗 2 例初治的 ALL 患者，取得了完全缓解，成果发表在 Leukemia 期刊（附件 1-2）；3、围绕着 CAR-T 细胞的不良事件，细胞治疗后凝血功能异常进行了相关的临床研究，研究成果发表在 BBMT 期刊（附件 1-4）。</p>				

第9完成人	姓名	徐开林	职称	主任医师，教授
工作单位	徐州医科大学附属医院	行政职务	造血干细胞移植中心主任	
<p>对本项目的主要学术（技术）贡献：</p> <p>作为项目参与者，参与 CAR-T 研究项目的实施和总结工作。对本项目的创新性贡献主要为：1、主持开展 CAR-T 细胞自主研发的基础研究，为其在临床中应用奠定坚实基础；2、推动 CAR-T 技术的成果转化，与以色列 Laniado 医院签署了 CAR-T 技术转让与服务合作协议，扩大了本实验室在国际上的影响力；3、主持指导撰写 SCI 论文，是代表作 1-5，7-10 的通讯作者、多次在国际学术会议上做学术报告；5、主编国内首部 CAR-T 治疗学专著，并参与的制定 CAR-T 相关毒副反应管理中国专家共识，树立我科在国内 CAR-T 细胞治疗领域临床和科研处于领先地位。</p>				

9. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

第 1 完成单位	单位名称	徐州医科大学附属医院
<p>对本项目的贡献：</p> <p>徐州医科大学附属医院为本项目的完成单位，在项目实施和完成中在各方面给予大力支持，主要包括以下三方面：</p> <p>(1) 政策支持，该项目为新型临床研究，初期开展时医院作为新技术立项，相关住院诊疗考核指标适当放宽，协调伦理委员会帮助严格把关，成立应急管理小组，并对完成较好的项目给予奖励等；</p> <p>(2) 场地支持，所有接受 CAR-T 治疗患者均需要住院治疗；</p> <p>(3) 综合医疗技术支持，主要包括影像技术评估（CT、PET-CT、彩超、核磁共振等检查）、生物指标评估（血常规、生化、炎症因子、CAR-T 细胞扩增、淋巴细胞亚群等检测）、多学科协作（呼吸科、神经内科、心内科、ICU、输血科、病理科等）。</p>		

