

## 急性髓系白血病治疗药物研发现状及对关键研究设计的思考

王建祥<sup>1</sup>, 徐应永<sup>2\*</sup>

1. 中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院, 天津 300020; 2. 再鼎医药(上海)有限公司 临床研发部, 上海 201210

**【摘要】**急性髓系白血病(AML)是一组具有不同生物学特性的血液系统恶性肿瘤,化疗联合异基因造血干细胞移植是AML的基础治疗方案。AML的治疗仍存在巨大的医学需求。在医学需求和生物技术的双重驱动下,治疗AML的药物开发在最近几年取得巨大进展。自2017年4月至2020年底,美国食品药品监督管理局(FDA)已连续批准9个治疗AML的药物。在我国,除已获批的1个外,其他治疗AML的药物仍处于临床开发阶段。本文将通过回顾上述9种治疗AML药物的关键临床研究数据,结合FDA审评意见和指导规范,对AML治疗药物关键临床研究设计中需要注意的问题逐一讨论。

**【关键词】**急性髓系白血病;药物开发;研究设计

**【中图分类号】** R733.7

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2021)07-0084-06

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.07.018

### Current status of drug research and development in acute myeloid leukemia and the consideration in pivotal clinical trial design

WANG Jian-xiang<sup>1</sup>, XU Ying-yong<sup>2\*</sup>

1. Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Hematology Hospital, Tianjin 300020, China; 2. Department of Clinical Research and Development, Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai 201210, China

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一组生物学特性具有高度异质性,由造血干细胞/祖细胞异常克隆导致的恶性血液疾病<sup>[1]</sup>。随着检测技术的发展,形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学已逐步纳入AML的诊断和预后分层中<sup>[2]</sup>。临床上,对AML的治疗仍然以化疗联合异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)为基础,35%~40%的年轻患者(<60岁)和5%~15%的老年患者或可被治愈<sup>[1]</sup>。然而,仍有超过一半的年轻患者会面临复发或难治,老年和体弱患者多无法耐受常规化疗。在医学需求和科学技术的双重推动下,治疗AML的药物研发在过去十多年里快速发展,2017年4月至2020年12月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,

FDA)已批准9个治疗AML的药物(详见表1)<sup>[3-8]</sup>。鉴于此,本文将首先回顾已获FDA批准用于治疗AML药物的关键临床研究数据,结合FDA于2020年8月发布的治疗AML的药物开发指导规范<sup>[2]</sup>,针对AML治疗药物关键临床研究的设计进行讨论,并对我国治疗AML药物的临床开发提出建议。

### 1 已获批治疗急性髓系白血病药物的关键临床研究数据回顾

#### 1.1 Midostaurin

Midostaurin商品名为RYDAPT,2017年4月28日,FDA批准RYDAPT联合化疗治疗FLT3突变的成人AML。RYDAPT由诺华公司开发,是一种针对FLT3突变的多靶点激酶抑制剂。支持批准的关键临床研究是

\*通信作者:徐应永,E-mail:yingyongxu113@163.com

表1 已获美国食品药品监督管理局批准用于治疗AML的药物相关信息

药物	FDA审批路径	作用机制	关键临床研究(主要终点)	获益人群
Midostaurin	P, O	<i>FLT3</i> 抑制剂	随机Ⅲ期(OS)	初诊 <i>FLT3</i> 突变AML
Enasidenib	P, O	<i>IDH2</i> 抑制剂	单臂Ⅱ期(ORR)	复发难治 <i>IDH2</i> 突变AML
CPX-351	P, O	化疗	随机Ⅲ期(OS)	t-AML和AML-MRC
GemtuzumabOzogamicin	O	<i>CD<sub>33</sub></i> 突变ADC	随机Ⅲ期(EFS)	初诊 <i>CD<sub>33</sub></i> 突变AML
Ivosidenib	P, O	<i>IDH1</i> 抑制剂	单臂Ⅱ期(CR)	复发难治 <i>IDH1</i> 突变AML
Glasdegib	P, O	Hedgehog通路抑制剂	随机Ⅱ期(OS)	不耐受常规化疗的初诊AML
维奈克拉	P, O	<i>BCL2</i> 抑制剂	单臂Ⅱ期(CR) 随机Ⅲ期(OS)	不耐受常规化疗的初诊AML
Gilteritinib	P, O	<i>FLT3</i> 抑制剂	单臂Ⅱ期(CR)	复发难治 <i>FLT3</i> 突变AML
口服阿扎胞苷	P, O	去甲基化类药物	临床Ⅲ期(OS)	化疗后获得CR或CRi的AML

注:ADC表示药物抗体偶联;P表示优先审评;O表示孤儿药;CR表示完全缓解;CRi表示完全缓解伴不完全血液学恢复;OS表示总生存期;ORR表示客观缓解率;EFS表示无事件生存;AML表示急性髓系白血病;t-AML表示治疗相关AML;AML-MRC表示骨髓增生异常综合征相关AML

一项国际多中心Ⅲ期研究<sup>[5]</sup>,1:1随机入组717例18~59岁初次诊断(初诊)*FLT3*突变的AML患者,对比Midostaurin和安慰剂联合常规“7+3”方案(阿糖胞苷7 d联合蒽环类药物3 d)化疗,主要终点为总生存期(overall survival, OS)。中位随访59个月,中位OS分别为74.7个月和25.6个月,Midostaurin较对照组降低22%的死亡风险( $HR=0.78$ ;单侧 $P=0.009$ )。

FDA临床评审认为,Midostaurin明显降低*FLT3*阳性的AML患者的死亡风险,耐受性良好,获得正式批准。

## 1.2 Enasidenib

Enasidenib商品名为IDHIFA,2017年8月1日,FDA批准IDHIFA用于*IDH2*突变的复发难治成人AML的治疗。IDHIFA由AgiOS和新基公司共同开发,是一种针对*IDH2*突变的激酶抑制剂。FDA的批准是基于一项单臂临床Ⅰ/Ⅱ期研究(NCT01915498),入组199例复发难治*IDH2*阳性AML患者,中位年龄68岁,既往治疗失败的中位数为2(1,6)线,主要终点为总体缓解率(overall response rate, ORR)。中位随访6.6(0.4~27.7)月,完全缓解率/完全缓解伴部分血液学恢复(completeresponse/complete response with partial hematological recovery, CR/CRh)为23%(95%CI: 18%~30%),中位缓解持续时间为8.2(4.7~19.4)月。157例患者基线时被定义为输血依赖(transfusion dependent, TD),其中53例(34%)患者治疗后改善为输血不依赖(transfusion indepen-

dent, TI),即治疗后连续56 d无需输血。

FDA临床评审认为,考虑Enasidenib的安全性特征、包括减少短期输血的治疗获益,Enasidenib对于不寻求治愈性治疗的复发难治*IDH2*突变AML患者的临床获益大于风险,因此给予常规批准。

2020年8月25日,新基公司宣布在一项全球多中心临床Ⅲ期研究中(NCT02577406),对比Enasidenib和常规治疗方案相比,治疗难治复发*IDH2*阳性的AML患者未达到研究主要终点OS。

## 1.3 CPX-351

CPX-351商品名为VYXEOS,2017年8月3日,FDA批准VYXEOS用于初诊的治疗相关AML(therapy-related AML, tAML)或骨髓增生异常综合征相关AML(AML with myelodysplasiarelated changes, AML-MRC)的治疗。VYXEOS是由Jazz Pharmaceuticals公司开发的,一种以固定比例混合柔红霉素和阿糖胞苷(1:5)的脂质体类药物。FDA的批准是基于一项随机对照临床Ⅲ期研究(NCT01696084),入组309例60~75岁的初诊t-AML或AML-MRC患者,1:1随机分为VYXEOS组( $n=153$ )和常规(“7+3”方案)化疗组( $n=156$ ),主要终点为OS。患者中位年龄68(60~75)岁,中位随访20.2个月,CPX-351相比传统化疗有显著生存获益(中位OS:9.56 vs. 5.95个月; $HR=0.69$ ;单侧 $P=0.003$ )。

FDA临床评审认为:tAML和AML-MRC患者预后差,在药物临床试验中常被排除。本研究中VYXE-

OS相比传统化疗具有显著的生存获益,安全性无明显差异,因此给予常规批准。考虑到t-AML和AML-MRC在不同年龄段之间发病的生物学特性一致,因此尽管研究入组60~75岁患者,但适应证中仍包括了所有成人患者。

#### 1.4 Gemtuzumab Ozogamicin

Gemtuzumab Ozogamicin商品名为MYLOTARG,2017年9月1日,FDA批准MYLOTARG用于成人初诊CD<sub>33</sub>阳性的AML的治疗,或成人、2岁及以上儿童复发难治CD<sub>33</sub>阳性的AML的治疗。MYLOTARG由辉瑞公司开发,是一种靶向CD<sub>33</sub>的抗体药物偶联(antibody drug conjugate,ADC),FDA首次批准的时间为2000年5月17日,后因疗效不确定和安全性问题,辉瑞公司于2010年主动申请撤市。通过降低给药剂量、调整给药时间,重新进行临床评估后,FDA于2017年基于3项独立的临床研究再次给予批准<sup>[6]</sup>。

研究1:ALFA-0701(NCT00927498)是一项多中心随机开放Ⅲ期研究,271例50~70岁初发AML患者按1:1随机分为MYLOTARG联合“7+3”组( $n=135$ )和“7+3”组( $n=136$ ),主要终点为无事件生存(event free survival,EFS),EFS中的“事件”被定义为出现诱导治疗失败、复发或因任何原因的死亡。患者中位年龄62岁,中位EFS分别为17.3个月和9.5个月( $HR=0.56$ ;双侧 $P<0.001$ ),中位OS为27.5个月和21.8个月( $HR=0.81$ )<sup>[6]</sup>。

研究2:AML-19(NCT00091234)是一项多中心随机开放Ⅲ期研究,对比MYLOTARG和最佳支持疗法(best supportive care,BSC)治疗老年初诊AML患者(定义为>75岁或61~75岁无法耐受常规化疗者),1:1随机入组227例患者,中位年龄77(62~88)岁。两组患者中位OS分别为4.9个月和3.6个月,MYLOTARG相比BSC有显著的生存获益( $HR=0.69$ ;双侧 $P=0.005$ )<sup>[6]</sup>。

研究3:MyloFrance-1是一项单臂Ⅱ期研究,评估MYLOTARG单药治疗首次复发CD<sub>33</sub>阳性的成人AML,57例患者的中位年龄为64(22~80)岁,CR率26%(95%CI:16%~40%),中位无复发生存11.6个月<sup>[6]</sup>。

FDA临床评审认为,尽管EFS不是OS的直接替代终点,但EFS所体现的持久缓解和生存同样具有临床价值,因此根据ALFA-0701研究中的EFS获益,

AML-19研究中对特定人群的短期生存获益,FDA批准MYLOTARG治疗初诊AML。

#### 1.5 Ivosidenib

Ivosidenib商品名为TIBSOVO,2018年7月20日,FDA批准TIBSOVO用于IDH1突变复发难治AML成人患者。TIBSOVO由Agiost公司开发,是一种针对IDH1突变的激酶抑制剂。FDA的批准是基于一项单臂临床研究(NCT02074839)结果,174例复发难治AML成人患者接受Ivosidenib单药治疗,中位年龄67(18~87)岁,既往治疗失败的中位数为2(1~6)线。中位随访8.3(0.2~39.5)个月,CR为24.7%(18.5%~31.8%),中位疗效持续时间(duration of response,DOR)为10.1个月;CRh为8%(4.5%~13.1%),中位DOR为8.2个月。110例患者在基线时被定义为TD,其中41例(37.3%)在治疗后改善为TI。

FDA临床评审意见与Enasidenib基本一致,考虑Ivosidenib单药治疗的CR/CRh率、缓解持续时间,减少短期输血的获益以及良好的安全性特征等,认为对特定人群的临床获益大于风险,因此给予批准。

#### 1.6 Glasdegib

Glasdegib商品名为DAURISMO,2018年11月21日,FDA批准DAURISMO联合低剂量阿糖胞苷用于≥75岁或不耐受常规化疗的初诊AML成人患者。DAURISMO由辉瑞公司开发,是一种针对Hedgehog通路抑制剂。FDA的批准是基于一项多中心随机Ⅱ期研究(NCT01546038)数据,115例初诊AML患者按2:1分为Glasdegib联合低剂量阿糖胞苷组( $n=77$ )和低剂量阿糖胞苷单药组( $n=38$ ),入组患者≥75岁或55~75岁但由于合并症不能耐受常规化疗。中位随访20个月,中位OS分别为8.3(4.4~12.2)个月和4.3(1.9~5.7)个月( $HR=0.46$ , $P=0.0002$ ),CR分别为18.3%(10.3~28.6)和2.6%(0.1~13.8)。

FDA临床评审认为,对于老年或无法耐受常规化疗的初诊AML患者,Glasdegib联合低剂量阿糖胞苷为特定人群提供了新的治疗选择,相比低剂量阿糖胞苷有显著的生存获益,因此给予批准。

#### 1.7 维奈克拉

维奈克拉商品名为唯可来,2018年11月21日,FDA批准维奈克拉联合阿扎胞苷、或地西他滨、或阿糖胞苷,用于老年(≥75岁)或不能耐受传统化疗的初诊



AML患者。维奈克拉由艾伯维公司开发,是一种针对 *BCL2* 的小分子抑制剂。FDA的批准是基于2项非随机临床研究数据,入组的初诊AML患者 $\geq 75$ 岁,或因合并症不能耐受传统化疗。研究1:M14-358 (NCT02203773)评估维奈克拉联合阿扎胞苷( $n=67$ )或地西他滨( $n=13$ ),中位年龄76和75岁,中位随访7.9(0.4~36)个月,CR分别为37%(26%~50%)和54%(25%~81%),CRh为24%(14~36)和7.7%(0.2%~36%)。研究2:M14-387(NCT02287233)评估维奈克拉联合低剂量阿糖胞苷( $n=61$ ),中位年龄76(63~90)岁,中位随访6.5(0.3~34)个月,CR和CRh均为21%(12%~34%)。

FDA临床审评认为,维奈克拉为老年或不耐受常规化疗的患者提供了新的治疗策略,疗效数据支持加速批准,但仍需要确证性随机对照研究支持常规批准。

2020年8月12日,确证性临床研究(VIALE-A)公布结果,该临床Ⅲ期研究评估维奈克拉联合阿扎胞苷,用于初发不耐受强化疗AML患者<sup>[7]</sup>。结果显示,维奈克拉联合阿扎胞苷的中位OS为14.7个月,显著高于安慰剂联合阿扎胞苷的9.6个月( $HR=0.66$ ,  $P<0.001$ )。

### 1.8 Gilteritinib

Gilteritinib商品名为XOSPATA,2018年11月28日,FDA批准XOSPATA用于*FLT3*突变复发难治性成人AML治疗。XOSPATA由安斯泰来公司开发,是第二个靶向*FLT3*的激酶抑制剂。FDA的批准是基于一项单臂临床研究(ADMIRAL研究,NCT02421939)数据,138例*FLT3*突变的成人复发难治AML患者接受Gilteritinib单药治疗,中位年龄60(20~84)岁,既往治疗失败中位数为1(0~2)线,中位随访4.6个月,CR和CRh分别为11.6%(6.8%~18.1%)和9.4%(5.1%~15.6%),中位DOR为8.6个月(CR)和2.9个月(CRh)。106例患者基线判断为TD,在治疗后33例(31.1%)患者连续56 d无需输血,定义为TI。

FDA临床审评认为,考虑Gilteritinib单药治疗的CR/CRh率、缓解持续时间,减少短期输血的获益以及安全性特征,认为Gilteritinib对特定人群的临床获益大于风险,因此给予批准。

### 1.9 口服阿扎胞苷

口服阿扎胞苷商品名为ONUREG,2020年9月1日,FDA批准ONUREG作为维持治疗,用于化疗后获

得首次CR[包括完全缓解伴不完全血液学恢复(complete remission with incomplete hematological recovery,CRi)]的成人AML患者。ONUREG由新基公司开发,为口服阿扎胞苷。FDA的批准是基于一项临床Ⅲ期研究(QUAZAR研究,NCT01757535)数据,入组472例化疗后获得首次CR(包括CRi)的AML患者,1:1随机分为ONUREG组( $n=238$ )和安慰剂组( $n=234$ )作为维持治疗。中位年龄68岁,两组中位OS(主要终点)分别为24.7个月和14.8个月( $HR=0.69$ ,  $P=0.0009$ )。

FDA临床审评认为,ONUREG作为维持治疗,为无法接受后续以治愈为目的的强化治疗(如异基因造血干细胞移植)患者提供了生存获益,且口服用药更适合维持,因此给予批准。

以上9种治疗AML药物相关信息见表1。

## 2 治疗急性髓系白血病药物关键临床研究设计的要点

关键临床研究可以体现试验药物针对某一特定人群,相比现有治疗,能够提供的临床获益,用于支持注册审批。在治疗AML药物关键临床研究的设计中,如何选择合理的主要终点、如何对试验人群精准定义、以及对照组的选择是关键要点,本节将对此进行讨论。

### 2.1 主要终点指标

回顾上述治疗AML药物的关键临床研究设计,主要终点包括OS,EFS和CR,下文将分别讨论。

OS是指从患者随机到因任何原因死亡的时间,是评估抗肿瘤药物最可靠的临床研究终点之一<sup>[3,9]</sup>。OS常用于随机对照研究中,在意向性治疗(intention to treat, ITT)人群中进行分析,OS的优势在于评估方法准确简单,反映确切的生存获益<sup>[9]</sup>。劣势在于研究所需的时间较长、所需样本量较大,患者治疗失败后接受其他抗肿瘤治疗,或非肿瘤相关死亡(如意外事件)会对OS产生一定影响<sup>[3,9]</sup>。以Midostaurin关键临床研究为例,患者从2008年5月开始入组,直到2016年3月才进行数据库锁定(data base lock, DBL),中位随访时间59个月,整个研究跨度长达10年<sup>[5]</sup>。

EFS是指从患者随机到发生任何既定事件时

间,该事件可包括死亡、复发或治疗失败<sup>[3,9]</sup>。EFS作为主要终点适用于生存期较长的肿瘤的临床研究,EFS可以同时体现药物的生存获益(死亡作为事件)和治疗反应(复发或治疗失败作为事件),其优势是随访期较短、治疗失败后可允许组间交叉等。选择EFS作为AML关键研究的主要终点应注意以下几点:①操作复杂性:不同于OS以死亡作为唯一事件,EFS需要评估患者的治疗反应。因此,临床研究中对疾病的评估频率应预先设定,如果需要设立独立的中心评估和研究者评估两套系统,应避免因人为错误导致评估结果的不一致;②评估的精确度:与OS不同,EFS中疗效判断依赖于定量数据。然而,标本采集、检测方法、对基线复发难治的定义等因素都可能会对评估结果产生影响。特别是临界值(如骨髓原始细胞数5%)附近的判断,是否需要二次检测、是否允许提高药物治疗剂量,均需在设计方案时仔细考虑。

CR指在特定检测手段下,未检出肿瘤存在的证据,是评估药物治疗反应的主要指标<sup>[3,9]</sup>。CR可用于单臂研究,作为支持加速或常规批准的主要终点。针对AML,FDA关于CR的定义为<sup>[3]</sup>:①骨髓原始细胞<5%;②中性粒细胞 $>1\times 10^9/L$ ;③血小板 $>100\times 10^9/L$ ;④外周血未见白血病细胞;⑤无髓外浸润依据。由此可见,AML研究中的CR包括骨髓和外周血两部分,因此FDA要求临床方案中,必须预先规定骨髓和外周血检查的时间窗,但最后以骨髓检查的时间作为判定CR获得的时间。本文中有4个新药(Enasidenib、Ivosidenib、维奈克拉和Gilteritinib)是基于CR数据获批,且全部为单臂研究。CR作为主要终点,可快速评估药物的治疗活性。但是,由于缺乏对照组,小样本单臂研究提供的CR可靠性欠佳,在后续验证性随机对照研究中,可能会有不同的结果,这也是基于单臂研究加速批准的潜在风险。

## 2.2 对试验人群的准确定义

关键临床研究中初诊AML的定义较为统一,但对复发难治和不能耐受常规化疗的定义则存在差异。

复发难治是指失去已获得的疗效(复发),或在经过一定疗程治疗后未达到预期疗效(难治)。因此,在方案设计时,应预先明确:①接受强化化疗的最小疗程数,方可定义为“难治”;②接受非强化化疗(如阿扎

胞苷)的患者应规定最短可接受的药物暴露时间;③确定治疗失败的线数:一般来说,一线可包括数个治疗疗程,只要患者未发生治疗失败(如复发或难治)。例如,患者在接受2个疗程诱导化疗后获得CR,巩固化疗仍保持CR,后接受异基因造血干细胞移植,治疗后出现疾病复发,此时可判断为一线治疗失败。

不能耐受常规化疗的AML患者是AML治疗药物临床研究中时常出现的概念,但其定义却不够清晰。在Glasdegib、Ivosidenib(一线)、维奈克拉的关键研究中, $\geq 75$ 岁被统一默认为对常规化疗不耐受,这种以单一年龄因素作为判断是否耐受常规化疗的方法存在争议。另外,上述研究中的不能耐受常规化疗患者还包括因合并症导致的不耐受,例如,合并抗感染药物耐药的活动性感染、需透析治疗的 $>60$ 岁的肾功能异常等,对这些标准的判断具有一定的主观性。因此,在关键研究设计时,应结合研究者的建议,对此概念做出明确的定义,并和药物监管部门进行沟通。

## 2.3 对照组的选择

关键研究中对照组的选择应首选现有的标准治疗方案,无标准方案时应与研究者的沟通,选定的对照组应获得监管部门的认可。

对缺乏标准治疗(如反复复发难治)的AML患者,可通过单臂研究快速评估药物的疗效和安全性。但由于缺乏对照组、且样本量较小,单臂研究结论的可靠性不如随机对照研究,因此对单臂研究的解读与不同情境有关。例如,FDA对Enasidenib、Ivosidenib和Gilteritinib的临床审评报告中,均提到了减少输血的短期作用、CR率及其持续时间,对不以治愈为目的的患者来说,这些药物是具有明确临床获益的。

以历史数据作为对照,单臂研究可支持常规批准(Enasidenib、Ivosidenib和Gilteritinib)或附条件批准(维奈克拉),后者通常被要求进行确证性随机对照研究。在确证性随机对照研究中,关于对照组的选择:①有标准治疗方案,如初诊可耐受强化疗的AML患者,应选择“7+3”方案作为对照组(如Midostaurin, CPX-351, Gemtuzumab Ozogamicin);②无标准治疗方案,应与研究者和监管部门进行沟通,选择可行的治疗方案。例如,Glasdegib关键研究中对不能耐受常规化疗的AML患者,选择低剂量阿糖胞苷作为

对照组;Enasidenib的临床Ⅲ期研究(NCT02577406)中,针对复发难治老年AML患者,由研究者从4种方案中任选其一(低、中剂量阿糖胞苷,阿扎胞苷,最佳支持治疗)作为对照组。

### 3 关于治疗急性髓系白血病药物研发的思考

除已获批的维奈克拉外,其他治疗AML的药物在我国尚处于临床开发阶段。因此,了解我国与欧美在AML治疗药物方面存在的差异,对关键临床研究的设计和执行为非常必要。

首先,中西方在AML的发病机制、诊断与治疗方面并没有太大差异。然而,报道的AML初诊年龄却存在差异,例如美国AML初诊的中位年龄为67岁<sup>[1]</sup>,而我国AML初诊的中位年龄仅为40岁<sup>[10-13]</sup>。也因此,我国AML患者的年龄构成与西方存在显著差异,>60岁的老年患者占比较小,而年轻AML患者则较多。一项国内单中心报告分析了1432例初诊AML患者<sup>[13]</sup>,60~69岁、70~79岁和80~89岁的老年患者分别占10.5%、4.1%和0.56%;另一项分析822例初诊AML患者,>60岁的患者仅占5%<sup>[11]</sup>。我国初诊AML的年轻化提示有更高比例的患者可接受以治愈为目的的强化化疗,这对于针对“不能耐受传统化疗”人群开发的药物临床研究将产生较大影响,>75岁和(或)不能耐受强化疗的人群比例将会大幅减少,从而导致研究入组困难,且上市后适应证内的使用也会受到影响。

我国初诊AML患者年轻化的原因,可能是由于我国缺少国家层面的大范围流行病学数据,目前的AML数据常来自单中心,例如血液专科医院或综合大型医院的血液科,这一定程度上也反应了在这一级别科室和医院就诊患者的基本情况。

其次,我们鼓励在药物开发早期,将中国纳入全球计划中,这不仅可以使中国AML患者尽早加入新药的临床试验,也避免后期桥接研究存在的客观困难。以Midostaurin为例,关键研究中以OS作为主要终点,对比Midostaurin和安慰剂(均联合化疗)治疗初诊FLT3突变的成人AML,717例患者中位随访59个月,中位OS分别为74.7个月和25.6个月( $HR=0.78, P=0.009$ ),CR率为59%和54%( $P=0.15$ )<sup>[5]</sup>。假设设计桥接研究的主要终点为OS,则研究仍需设立对照组;如果选择CR作为主要终点,5%的绝对差

值很难反应Midostaurin的生存获益。

在药物开发中,如何通过关键临床研究,在某一特定人群中,体现试验药物相比现有标准治疗,能提供更好的临床获益,是药物开发者应重点考虑的问题。鉴于AML的异质性特点,药物开发者在研究设计时应充分考虑,并且与研究者和监管部门保持沟通,设计出合理、可行、科学的关键临床研究,为AML患者带来更多安全有效的药物。

### 【参考文献】

- [1] Dohner H, Weisdorf D J, Bloomfield C D. Acute Myeloid Leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(12):1136-1152.
- [2] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3):177-182.
- [3] Guidance Document US FDA. Acute Myeloid Leukemia: Developing Drugs and Biological Products for Treatment. Draft Guidance for Industry [EB/OL]. (2020-08-17) [2020-12-12]. <https://www.fda.gov/media/140821/download>.
- [4] FDA. FDA-Approved Drugs [EB/OL]. (2020-06-27) [2020-12-12]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- [5] Stone R M, Mandrekar S J, Sanford B L, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(5):454-464.
- [6] Jen E Y, Ko C W, Lee J E, et al. FDA approval: gemtuzumab ozogamicin for the treatment of adults with newly diagnosed CD33-Positive acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(14):3242-3246.
- [7] DiNardo C D, Jonas B A, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2020, 383(7):617-629.
- [8] Short N J, Konopleva M, Kadia T M, et al. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: new drugs and new challenges[J]. Cancer Discov, 2020, 10(4):506-525.
- [9] Guidance Document US FDA. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics [EB/OL]. (2018-12-19) [2020-12-12]. <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
- [10] Jin J, Wang J X, Chen F F, et al. Homoharringtonine-based induction regimens for patients with de-novo acute myeloid leukaemia: a multicentre, open-label, randomised, controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncology, 2013, 14(7):599-608.
- [11] 林冬,周春林,魏辉,等. 822例成人急性髓系白血病的临床特点及疗效分析—单中心报道[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(12):1058-1064.
- [12] 刘艳荣,黄晓军,王亚哲,等. 610例急性髓系白血病免疫表型和白血病相关免疫表型分析[J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(11):73173-73176.
- [13] Cheng Y, Wang Y, Wang H, et al. Cytogenetic profile of de novo acute myeloid leukemia: a study based on 1432 patients in a single institution of China[J]. Leukemia, 2009, 23(10):1801-1806.

收稿日期:2021-02-26

本文编辑:杨昕