

# 国产阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征患者的疗效和安全性分析： 多中心、前瞻性、单臂研究

赵洪国<sup>1</sup> 刘锋<sup>2</sup> 秦铁军<sup>3</sup> 白海<sup>4</sup> 侯明<sup>5</sup> 俞康<sup>6</sup> 胡豫<sup>7</sup> 刘利<sup>8</sup> 李艳<sup>9</sup> 于力<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院 266000; <sup>2</sup>中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; <sup>3</sup>中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020; <sup>4</sup>解放军联勤保障部队第940医院, 兰州 730050; <sup>5</sup>山东大学齐鲁医院, 济南 250012; <sup>6</sup>温州医科大学附属第一医院 325000; <sup>7</sup>华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022; <sup>8</sup>空军军医大学唐都医院, 西安 710038; <sup>9</sup>解放军总医院, 北京 100853; <sup>10</sup>深圳大学总医院, 深圳大学国际肿瘤中心 518060

通信作者: 于力, Email: chunhuiliyu@yahoo.com

**【摘要】** 目的 评估国产阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)的疗效、安全性及药代动力学特征。方法 2013年10月至2016年10月国内10家中心共纳入72例符合入排标准的较高危MDS患者接受国产阿扎胞苷75 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 皮下注射, 持续7 d治疗, 4周为1个周期, 至少治疗6个周期。药代动力学试验采血为单次给药第1天进行。结果 治疗6个周期或6个周期以前终止用药时疗效评估数据显示, 总缓解率[完全缓解(CR)+部分缓解(PR)]为6.9%(5/72), 治疗期间最佳疗效为CR或PR的患者比例为12.5%(9/72)。治疗期间脱离红细胞和血小板输血依赖的患者分别为46.3%(19/41)和41.2%(7/17)。72例患者中位治疗时间为6个周期, 中位总生存(OS)期16.1(95%CI 10.9~20.6)个月, 其中治疗≥6个周期患者36例(50%), 中位OS期22.3(95%CI 16.1~不可评估)个月。治疗中最常见的Ⅲ~Ⅳ级血液学不良事件为中性粒细胞减少(55%)、白细胞减少(47%)和血小板减少(61%)。药代动力学行为和参数与原研中国数据基本一致。结论 接受国产阿扎胞苷标准方案治疗疗效肯定, 安全可靠, 药代动力学参数与原研阿扎胞苷一致, 可作为较高危MDS患者的标准治疗药物。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征; 阿扎胞苷; 3期临床试验; 药代动力学

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, CTR20160080

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.004

## Efficacy and safety of generic azacitidine in Chinese patients with higher-risk myelodysplastic syndromes: a multicenter, prospective, single-arm study

Zhao Hongguo<sup>1</sup>, Liu Feng<sup>2</sup>, Qin Tiejun<sup>3</sup>, Bai Hai<sup>4</sup>, Hou Ming<sup>5</sup>, Yu Kang<sup>6</sup>, Hu Yu<sup>7</sup>, Liu Li<sup>8</sup>, Li Yan<sup>9</sup>, Yu Li<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China;

<sup>2</sup>Department of Hematology, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100091, China;

<sup>3</sup>National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China;

<sup>4</sup>Department of Hematology, Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Unit 940 Hospital, Lanzhou 730050, China;

<sup>5</sup>Department of Hematology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China;

<sup>6</sup>Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China;

<sup>7</sup>Department of Hematology, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China;

<sup>8</sup>Department of Hematology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China;

<sup>9</sup>Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

<sup>10</sup>Department of Hematology-Oncology, International Cancer Center, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen University Health Science

Center, Shenzhen 518060, China

Corresponding author: Yu Li, Email:chunhuiyu@yahoo.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of the generic azacitidine in Chinese patients with higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS). **Methods** Between October 2013 and 2016, 72 patients were eligible for enrollment at 9 sites from China received generic subcutaneous azacitidine  $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  for 7 days per 28-day cycle, for  $\geq 6$  cycles. Pharmacokinetic blood samples were collected on day 1 of a single-dose. **Results** For each patient at cycle 6 or at the time of study discontinuation, whichever came first, the overall response rate, which included complete remission (CR) and partial remission (PR), was 6.9% (5/72), the rate of patients who had the best effect with CR or PR during the treatment was 12.5% (9/72). Patients who were dependent on red-blood-cell transfusions and platelet transfusions at baseline became transfusion independent were 46.3% (19/41) and 41.2% (7/17), respectively. The median time of treatment was 6 cycles, and the median OS was 16.1 months (95% CI 10.9–20.6 months). For 36 patients (50%) received treatment at  $\geq 6$  cycles, and the median OS was 22.3 months (95% CI 16.1– not evaluative). Most common grade III–IV hematologic treatment-emergent adverse events were neutropenia (55%), leukopenia (47%), and thrombocytopenia (61%). Pharmacokinetic profiles were similar for generic and original azacitidine in Chinese patients. **Conclusion** Generic azacitidine treatment was favorable and safe and can be used as a standard treatment for patients with higher-risk MDS.

**【Key words】** Myelodysplastic syndromes; Azacitidine; Clinical trials, phase III as topic; Pharmacokinetics

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, CTR20160080

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.004

较高危骨髓增生异常综合征(MDS)预后较差, 异基因造血干细胞移植是目前唯一可能治愈MDS的手段,但移植时机的选择、移植相关死亡风险的控制还是亟待解决的问题<sup>[1-2]</sup>。去甲基化药物(HMA)是国内外指南推荐治疗较高危MDS的主要方案,与支持治疗组相比,HMA可降低患者向急性髓系白血病(AML)进展的风险、改善生存<sup>[3-4]</sup>。常用的HMA包括阿扎胞苷和地西他滨,其中阿扎胞苷相比传统治疗可显著延长较高危MDS患者的总生存(OS)期<sup>[5]</sup>。HMA联合化疗可提高较高危MDS患者的完全缓解(CR)率及总有效率(ORR),但对于预后风险较高的老年患者,联合治疗可导致OS率降低<sup>[6]</sup>。相关研究显示阿扎胞苷联合免疫检查点(PD-1/PD-L1)抑制剂并未明显改善生存<sup>[7-8]</sup>。阿扎胞苷联合针对RAS靶点的新药Rigosertib治疗较高危MDS,相比阿扎胞苷单药历史对照ORR显著提高,但生存是否获益还有待3期研究证实<sup>[9]</sup>。

2018年,原研阿扎胞苷于国内上市,可用于国际预后积分系统(IPSS)中危-2及高危MDS的治疗。2019年,获得一致性评价的国产阿扎胞苷上市。本研究为国产阿扎胞苷上市前开展的一项国内多中心、开放性、前瞻性、单臂3期临床研究,旨在评价国产阿扎胞苷治疗较高危MDS患者的有效性、安全性及药代动力学特征,为中国较高危MDS患者应用国产阿扎胞苷提供参考。

## 病例与方法

1. 病例:本研究为多中心、开放性、前瞻性、单臂的3期临床研究。本次临床试验的主要疗效指标为客观缓解率,根据已有临床文献资料报道,估计试验药客观缓解率为15%,历史对照药客观缓解率为0;设双侧 $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.20$ ,估算出试验例数约为50例。放大1.2倍后计60例。临床药代受试者从适应证受试者中选择,设计例数为8例。在全国范围内由10家中心承担,采取竞争入组的方式,各中心例数不限。入组标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②IPSS中危-2或高危;③ECOG评分0~2分;④肝肾等主要器官功能正常[血清白蛋白 $> 30 \text{ g/L}$ ;ALT和AST $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (正常值上限);肌酐 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ;胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ]。排除标准:①既往接受过阿扎胞苷治疗;②首次使用研究药物前2周内接受过雄激素治疗;③首次使用研究药物前3周内使用过红细胞生成素、G-CSF或GM-CSF;④合并恶性肝脏肿瘤;⑤未经纠正的红细胞叶酸缺乏或维生素B<sub>12</sub>缺乏;⑥尚未从既往治疗毒性中恢复,停止所有化疗不足4周;⑦其他研究者认为不宜参加临床试验的情况。本研究符合赫尔辛基宣言,且获得解放军总医院医学伦理委员会批准(批件号2013L02061),研究注册号:CTR20160080。所有研究对象自愿参加临床试验并签署知情同意书。

2. 治疗及随访方案:设计的治疗方案:国产阿扎胞苷(商品名:维首,正大天晴药业集团股份有限公司产品)75 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,皮下注射,持续7 d,4周为1个周期,剂量根据临床方案设计的剂量调整规则调整。患者至少治疗6个周期,给药6个周期后若患者血液学疗效为CR、部分缓解(PR)或血液学改善(HI)并且未发生严重不良事件(SAE),可继续用药18个周期。前2个治疗周期每周随访1次,之后每2周随访1次,主要随访指标包括血常规、输血记录及安全性评估报告。骨髓疗效评估时间为用药第3、6个周期或终止用药时,6个周期后继续用药的患者,每隔3个周期评估1次。药代动力学试验采血时间为用药周期给药的第1天。

3. 疗效评估标准:本研究主要研究终点为研究者评估的血液学反应ORR,次要终点包括HI、OS期、输血情况、安全性评价以及药代动力学评价。疗效评价标准依据MDS国际工作组2000年制定的血液学反应及血液学改善评价标准(IWG 2000标准)。ORR为治疗6个周期或小于6个周期终止用药时疗效评估结果,并依据IWG 2006标准,对ORR进行了补充评估;最佳疗效评估为随访期间全部治疗周期内任一评估中的最优疗效。既往输血史定义为入组前8周内具有红细胞或血小板输血史;输血依赖脱离定义为入组后阿扎胞苷治疗期间出现任一连续8周及以上未输血的情况;中位输血依赖脱离时间以每例患者治疗期间出现的最长时间统计。OS期为首次给药至任何原因导致死亡的时间或末次随访时间,失访患者以末次随访状态为截尾数据。

4. 安全性评估标准:根据美国国家癌症研究所制定的常见不良事件评价标准(CTCAE)4.0版对不良事件(AE)进行分级。药物相关不良反应定义为判定与阿扎胞苷治疗肯定有关、很可能有关或可能有关的不良反应。

5. 统计学处理:本研究自2013年10月开始至2016年10月结束,共纳入72例患者,为全分析集(FAS);患者经阿扎胞苷治疗≥1周期(完成连续7 d治疗),治疗第1周期内脱落8例(5例撤回知情同意、1例失访、2例AE),使用试验禁用药物1例,其余患者纳入符合方案集(PPS),共46例;患者经阿扎胞苷治疗≥1周期(完成连续7 d治疗)的患者纳入安全性分析集(SS),共72例。采用Landmarking方法进行生存分析,通过SAS 9.3软件实现。利用WinNonlin 6.3软件,按照非房室模型(线性对数梯

形法)计算患者药代动力学参数,缺失数据按删失处理。

## 结 果

1. 基线特征:本研究自2013年10月开始至2016年10月结束。FAS 72例,PPS 46例,SS共72例。FAS患者基线特征详见表1。FAS患者中位随访22.7(95% CI 20.6~24.1)个月,中位治疗6个周期,PPS患者中位随访23(95% CI 20.7~26.2)个月,中位治疗6个周期。36例(50%)FAS患者治疗≥6个周期,41例(54%)患者接受阿扎胞苷75 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>并且无剂量调整。

2. 疗效评估:依据IWG 2000及IWG 2006标准,FAS患者总缓解率(CR+PR)为6.9%,任意HI率为30.6%,其中任意重大血液学改善(MHI)率为22.2%。治疗随访期间最佳疗效为CR或PR的患者占12.5%,其中CR率为9.7%,PR率为2.8%(表2)。

PPS基线输血依赖的患者共46例,其中红细胞输血依赖41例,血小板输血依赖17例。脱离红细胞输血依赖(RBC TI)或脱离血小板输血依赖(PLT TI)患者共21例,占46%(21/46)。RBC TI 19例,占46%(19/41),中位RBC TI时间为175(64~529)d;PLT TI 7例,占41%(7/17),中位PLT TI时间为203(67~419)d。本研究与中国的原研药研究中输血依赖改善情况相似(表3)。

FAS和PPS患者中位OS期分别为16.1(95% CI 10.9~20.6)个月和16.3(95% CI 12.7~22.3)个月,FAS中治疗≥6周期患者(36例)中位OS期22.3(95% CI 16.1~不可估计)个月。研究方案规定患者应至少治疗6个周期,但本组前6个周期中20例(27.8%)患者死亡。为避免恒定时间偏倚的影响,采用Landmarking分析国产阿扎胞苷治疗≥6个周期与<6个周期患者生存曲线,以治疗6个月为起点两组中位OS期分别为16.34(10.07~不可估计)个月对11.87(2.38~不可估计)个月( $P=0.261$ )(图1)。

3. 安全性分析:72例SS患者中,AE发生率为98.6%,SAE发生率为17.1%。治疗中最常见的Ⅲ~Ⅳ级血液学AE(TEAT)为中性粒细胞减少(55%)、白细胞减少(47%)、血小板降低(61%)和贫血(39%),与中国人群的原研数据相似(表4)。不良反应发生率为94.7%,所有级别发生率>10%的不良反应如表5所示,大多为Ⅰ~Ⅱ级,其中Ⅲ~Ⅳ级不良反应包括中性粒细胞减少(43.4%)、白细胞减少(28.9%)、血小板减少(25.0%)和淋巴

表1 国产与原研阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征(HR-MDS)患者基线特征

基线特征	本研究全分析集 (72例)	原研AZA-001队列 <sup>[5]</sup> (179例)	中国HR-MDS原研2期试验 <sup>[10]</sup> (72例)
年龄[岁, M(范围)]	58(26~80)	69(42~83)	58(19~73)
男性[例(%)]	47(65)	132(74)	38(53)
FAB分型[例(%)]			
RA	3(4)	0(0)	0(0)
RARS	1(1)	0(0)	0(0)
RAEB	51(71)	104(58)	56(78)
RAEB-t	12(17)	61(34)	14(19)
CMML	5(7)	6(3)	2(3)
IPSS分级[例(%)]			
中危-2	45(63)	76(43)	47(65)
高危	27(37)	82(46)	25(35)
细胞遗传学分组			
好	27(38)	83(46)	36(50)
中	21(29)	37(21)	17(24)
差	21(29)	50(28)	18(25)
缺失	3(4)	9(5)	1(1)
ECOG评分[例(%)]			
0/1分	48(67)	164(92)	59(82)
2分	24(33)	13(7)	13(18)
血液学指标[M(范围)或M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]			
PLT( $\times 10^9/L$ )	46(2~291)	61(7, 546)	49(8~223)
WBC( $\times 10^9/L$ )	3.2(0.8~92.0)	2.6(0.6, 50.0)	2.5(0.3~44.0)
HGB(g/L)	70(39~127)	96(65, 142)	74(41~124)

注:RA:难治性贫血;RARS:难治性贫血伴环形铁粒幼红细胞;RAEB:难治性贫血伴原始细胞增多;RAEB-t:RAEB转化型;CMML:慢性粒-单核细胞白血病;IPSS:国际预后积分系统;ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体能状况评分

表2 国产与原研阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征(HR-MDS)患者血液学反应及血液学改善评估[例(%)]

疗效	本研究全分析集(72例)		原研AZA-001 队列 <sup>[5]</sup> (179例)	中国HR-MDS 原研2期试验 <sup>[10]</sup> (72例)
	疗效评估	最佳疗效评估		
CR+PR <sup>a</sup>	5(6.9)	9(12.5)	51(29)	9(13)
CR+PR+SD	28(38.9)	46(63.9)	126(70)	51(71)
CR	4(5.6)	7(9.7)	30(17)	5(7)
PR	1(1.4)	2(2.8)	21(12)	4(6)
SD	23(31.9)	37(51.4)	75(42)	68(94)
任意HI	22(30.6)	30(41.7)	87(49)	42(58)
任意MHI	16(22.2)	26(36.1)	-	-

注:研究者依据IWG 2000标准进行评估。CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;HI:血液学改善;MHI:重大血液学改善;疗效评估:治疗6个周期或未至6个周期终止用药时的评估结果;最佳疗效评估:随访期间全部治疗周期内任一评估中的最优疗效;-:未报道。<sup>a</sup>CR+PR率为总有效率

表3 国产与原研阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征(HR-MDS)患者输血依赖改善情况[阳性例数/总例数(%)]

输血依赖改善	本研究符合 方案集	原研AZA-001 队列 <sup>[5]</sup>	中国HR-MDS原研 2期试验 <sup>[10]</sup>
RBC TI	19/41(46)	50/111(45)	21/44(48)
PLT TI	7/17(41)	-	16/25(64)

注:RBC TI:红细胞输血依赖脱离;PLT TI:血小板输血依赖脱离;-:未报道

细胞减少(10.5%)。

4. 药代动力学分析:来自3家中心共10例患者接受阿扎胞苷药代动力学,阿扎胞苷75 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,每日1次皮下注射,持续7 d,4周为1个周期。本药代动力学参数评估为单次给药第1天进行,在第0、0.25、0.5、0.75、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0 h采取血样。患者中位年龄49(44~73)岁,男性8例(80%),9例难

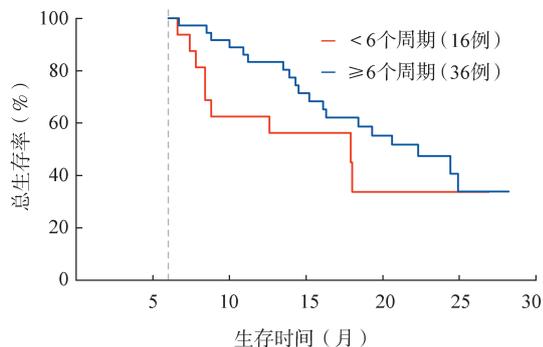


图 1 Landmarking 分析国产阿扎胞苷治疗 ≥ 6 个周期与 < 6 个周期较高危骨髓增生异常综合征患者生存曲线

表 4 国产与原研阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征(HR-MDS)患者过程中出现的 III ~ IV 级血液学不良事件(TEAE)[例(%)]

TEAE	本研究 (72 例)	原研 AZA-001 队列 <sup>[5]</sup> (179 例)	中国 HR-MDS 原研 2 期试验 <sup>[10]</sup> (72 例)
中性粒细胞减少	42(55)	107(91)	48(67)
白细胞减少	36(47)	-	44(61)
血小板降低	46(61)	102(85)	50(69)
贫血	30(39)	24(57)	35(49)

注: - :未报道

表 5 国产阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征安全性分析集患者所有级别发生率 > 10% 不良反应 [例(%)]

不良反应 <sup>a</sup>	总计	I 级	II 级	III ~ IV 级
中性粒细胞减少	40(52.6)	0(0.0)	7(9.2)	33(43.4)
恶心呕吐	33(43.4)	31(40.8)	2(2.6)	0(0.0)
白细胞减少	25(32.9)	0(0.0)	3(3.9)	22(28.9)
便秘	25(32.9)	24(31.6)	1(1.3)	0(0.0)
血小板降低	23(30.3)	0(0.0)	4(5.3)	19(25.0)
发热	17(22.4)	13(17.1)	4(5.3)	0(0.0)
淋巴细胞减少	15(19.7)	0(0.0)	7(9.2)	8(10.5)
注射部位反应	10(13.2)	10(13.2)	0(0.0)	0(0.0)

注:<sup>a</sup>判定与阿扎胞苷治疗肯定有关、很可能有关或可能有关的不良事件

治性贫血伴原始细胞增多(RAEB), 1 例 RAEB-t, IPSS 中危-2 及高危各 5 例。

单次皮下注射 75 mg/m<sup>2</sup> 的国产阿扎胞苷后, 药物以较快的速度吸收入体内, 药峰时间(T<sub>max</sub>)中位值为 0.27 h, 平均达峰浓度(C<sub>max</sub>)为 1 063 μg/L, 平均暴露量(AUC<sub>0-∞</sub>)为 770 h\*μg/L, 平均末端消除半衰

期(t<sub>1/2</sub>)为 0.5 h, 平均血浆总清除速率(CL/F)为 171 L/h。本试验药代动力学行为和参数与中国人群的原研药数据基本一致(图 2, 表 6)。

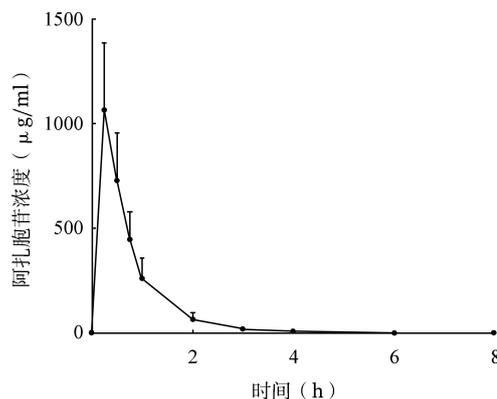


图 2 10 例较高危骨髓增生异常综合征患者单次皮下注射国产阿扎胞苷(75 mg/m<sup>2</sup>)后平均血药浓度与时间曲线(线性坐标)

表 6 国产与原研阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征患者药代动力学参数

参数	本研究 (10 例)	北美高加索 CL005 队列 <sup>a</sup> (44 例)	原研-中国大陆 <sup>[10]</sup> (12 例)
中位 T <sub>max</sub> (h)	0.27	0.50	0.25
平均 C <sub>max</sub> (μg/L)	1063	623	1317
平均 AUC <sub>0-∞</sub> (h*μg/L)	770	1021	1190
平均 t <sub>1/2</sub> (h)	0.5	1.9	1.0
平均 CL/F(L/h)	171	168	109

注: T<sub>max</sub>: 药峰时间; C<sub>max</sub>: 药峰浓度; AUC<sub>0-∞</sub>: 药时曲线下面积; t<sub>1/2</sub>: 末端消除半衰期; CL/F: 总清除速率; - : 未报道。<sup>a</sup>原研 AZA-001 队列中并未报告药代动力学数据, 原研中国大陆数据对比的是北美高加索 CL005 队列数据

## 讨 论

本研究是首个报道国产阿扎胞苷数据的前瞻性研究, 从疗效、安全性和药代动力学特征三方面与原研中国人群数据进行了比较。本研究设计及基线人群特征(表 1)与原研中国人群数据研究相似, 研究终点略有不同。

本研究患者的总缓解率(CR+PR)为 6.9%, 与原研中国人群研究结果相似(13%)(表 2)。治疗期间脱离输血依赖的患者比例与原研中国数据相似, 其中脱离红细胞输血依赖的比例分别为 46%、48%, 脱离血小板输血依赖的比例分别为 41%、64%(表 3)。

本研究 FAS 中位治疗时间为 6 个周期, 治疗 ≥

6个周期的患者占50%(36/72), Du等<sup>[10]</sup>研究中国较高危MDS患者中位治疗时间为6~8个周期,治疗 $\geq$ 6个周期患者比例为57%~64%,本研究中,FAS中位OS期为16.1(95%CI 10.9~20.6)个月,而治疗 $\geq$ 6个周期的36例患者,中位OS期可达22.3(95%CI 16.1~不可估计)个月。

本研究Landmarking分析缺乏足够证据表明国产阿扎胞苷治疗 $\geq$ 6个周期与治疗 $<$ 6个周期组患者治疗6个月后OS有统计学差异。中国的原研2期临床试验<sup>[10]</sup>中中位OS期为22(95%CI 15.1~不可估计)个月,而AZA-001研究中中位OS期高达24.5(95%CI 9.9~不可估计)个月。AZA-001研究中,中位治疗时间高达9个周期,SD患者同样允许继续用药的方案设计或许是其中位治疗时间显著延长的主要原因。不论AZA-001的亚组分析<sup>[5]</sup>,还是真实世界中大样本的回顾性分析<sup>[12]</sup>均显示阿扎胞苷治疗时长是影响治疗结局的重要因素。首次评估为有效的患者继续治疗可使48%的患者由HI转变为CR或PR,首次评估有效至最佳疗效的中位时间为3.5个周期<sup>[13]</sup>。SD患者持续用药同样获益显著,继续治疗SD患者相比中止治疗SD患者,转化为AML的风险显著降低,且OS显著延长, $P$ 值均 $<$ 0.001,而相比有效患者,无显著差异<sup>[14-15]</sup>。SD后中止治疗是转化为AML以及不良OS的独立危险因素<sup>[14]</sup>,SD与PD相比也可显著降低死亡风险( $P < 0.01$ )<sup>[16-17]</sup>。真实世界大样本研究显示,接受阿扎胞苷治疗 $\geq$ 4个周期中位OS显著优于治疗 $<$ 4周期患者<sup>[12]</sup>;接受HMA $\geq$ 6个周期的RAEB患者5年OS率显著高于 $<$ 6个周期患者( $P < 0.001$ )<sup>[18]</sup>。

本研究治疗中出现的常见III~IV级TEAE包括中性粒细胞减少(55%)、白细胞减少(47%)、血小板降低(61%)和贫血(39%),发生率与中国的原研2期临床试验相似,其中判定为不良反应的上述AE发生率分别为43.4%、28.9%、25.0%和3.9%。发生率 $>$ 10%的非血液学不良反应包括胃肠道反应和注射部位反应,大多为I级。单次药代动力学参数评估及单次用药平均血药浓度与时间曲线显示与中国人群的原研数据基本一致。

综上所述,国产阿扎胞苷( $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,皮下注射,持续7 d,4周为1个周期) $\geq$ 6个周期使用的疗效、安全性及药代动力学特征与原研药相似,可作为较高危MDS患者的标准治疗药物。阿扎胞苷足疗程治疗能够提高疗效。

## 参考文献

- [1] 邵宗鸿. 中高危骨髓增生异常综合征的治疗选择[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(7):508-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.07.004.
- [2] 刘子闲, 吕梦楠, 王茜茜, 等. 异基因造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征的预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(6): 484-489. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.007.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(2):89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001.
- [4] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Myelodysplastic Syndromes(2020 Version 1). <http://www.nccn.org>.
- [5] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(3):223-232. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
- [6] Ji J, Chen M, Han B. Comparison of Hypomethylator Monotherapy with Hypomethylator plus Chemotherapy for Intermediate/High-Risk MDS or AML: A Meta-Analysis[J]. J Cancer, 2020, 11(10):2972-2980. DOI: 10.7150/jca.40614.
- [7] Chien KS, Borthakur GM, Naqvi K, et al. Updated preliminary results from a phase II study combining azacitidine and pembrolizumab in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome [J]. Blood, 2019, 134 (Supplement\_1):4240. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-129598>.
- [8] Zeidan AM, Cavenagh J, Voso MT, et al. Efficacy and safety of azacitidine (AZA) in combination with the anti-PD-L1 durvalumab (durva) for the front-line treatment of older patients (Pts) with acute myeloid leukemia (AML) who are unfit for intensive chemotherapy (IC) and Pts with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS): results from a large, international, randomized phase 2 study [J]. Blood, 2019, 134 (Supplement\_1):829. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122896>.
- [9] Navada SC, Garcia-Manero G, Atallah EL, et al. Phase II study of oral rigosertib combined with azacitidine (AZA) as first line therapy in patients (Pts) with higher-risk myelodysplastic syndromes (HR-MDS) [J]. Blood, 2019, 134 (Supplement\_1): 566. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-131676>.
- [10] Du X, Lai YY, Xiao Z, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous azacitidine in Chinese patients with higher risk myelodysplastic syndromes: results from a multicenter, single-arm, open-label phase 2 study [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2018, 14(3):270-278. DOI: 10.1111/ajco.12835.
- [11] Garcia-Manero G, Gore SD, Cogle C, et al. Phase I study of oral azacitidine in myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukemia, and acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2011,29(18):2521-2527. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.4226.
- [12] Mozessohn L, Cheung MC, Fallahpour S, et al. Azacitidine in

the 'real-world': an evaluation of 1101 higher-risk myelodysplastic syndrome/low blast count acute myeloid leukaemia patients in Ontario, Canada [J]. Br J Haematol, 2018, 181 (6):803-815. DOI: 10.1111/bjh.15273.

[13] Silverman LR, Fenaux P, Mufti GJ, et al. Continued azacitidine therapy beyond time of first response improves quality of response in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes [J]. Cancer, 2011, 117 (12): 2697-2702. DOI: 10.1002/ncr.25774.

[14] Papageorgiou SG, Kontos CK, Kotsianidis I, et al. The outcome of patients with high-risk MDS achieving stable disease after treatment with 5-azacytidine: A retrospective analysis of the Hellenic (Greek) MDS Study Group [J]. Hematol Oncol, 2018, 36(4):693-700. DOI: 10.1002/hon.2551.

[15] Diamantopoulos PT, Pappa V, Symeonidis A, et al. Characteristics of long-term survivors with myelodysplastic syndrome treated with 5-azacytidine: results from the Hellenic 5-azacytidine Registry [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(2):114-121. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.614.

[16] García-Delgado R, de Miguel D, Bailén A, et al. Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia [J]. Leuk Res, 2014, 38 (7): 744-750. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.03.004.

[17] Voso MT, Niscola P, Piciocchi A, et al. Standard dose and prolonged administration of azacitidine are associated with improved efficacy in a real-world group of patients with myelodysplastic syndrome or low blast count acute myeloid leukemia [J]. Eur J Haematol, 2016, 96 (4):344-351. DOI: 10.1111/ejh.12595.

[18] Zeidan AM, Stahl M, Hu X, et al. Long-term survival of older patients with MDS treated with HMA therapy without subsequent stem cell transplantation [J]. Blood, 2018, 131 (7):818-821. DOI: 10.1182/blood-2017-10-811729.

(收稿日期:2020-06-09)  
(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

## 2020年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转移酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡萄糖检测 G试验	本刊编辑部