

Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷治疗 不耐受强化化疗的初治急性髓系 白血病患者: 一项 III 期随机、安慰剂 对照试验中中国队列结果

胡豫¹ 金洁² 张钰³ 胡建达⁴ 李军民⁵ 魏旭东⁶ 高素君⁷ JiuHong Zha⁸

Qi Jiang⁸ Jun Wu⁸ Wellington Mendes⁸ Andrew H. Wei⁹ 王建祥¹⁰

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022; ²浙江大学附属第一医院, 杭州 310003; ³南方医科大学南方医院, 广州 510515; ⁴福建医科大学附属协和医院, 福州 350001; ⁵上海交通大学医学院附属瑞金医院 200025; ⁶郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院 450008; ⁷吉林大学第一医院, 长春 130021; ⁸AbbVie, Inc., Mettawa, Illinois, USA; ⁹The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; ¹⁰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), 天津 300020

通信作者: 王建祥, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 探讨 Venetoclax 联合低剂量阿糖胞苷 (LDAC) 在不能耐受强化诱导化疗的中国急性髓系白血病 (AML) 患者中的疗效及安全性。方法 一项 III 期随机、双盲安慰剂对照试验 (VIALE-C) 中中国队列的结果。在本项国际临床试验中, 入组了不适合接受强化化疗、新诊断为 AML 的 18 岁或以上的成人患者。在全球范围内, 患者 (211 例) 按 2:1 的比例随机分配接受 Venetoclax+LDAC 或安慰剂+LDAC (28 d 为 1 个周期), 在第 1~10 天接受 LDAC。主要研究终点为总生存 (OS); 次要研究终点包括缓解率、无事件生存期及不良事件 (AE)。结果 入组 15 例中国患者 (Venetoclax 组 9 例; 安慰剂组 6 例)。中位年龄为 72 (61~86) 岁。与安慰剂组相比, Venetoclax 组的死亡风险下降 38% ($HR = 0.62, 95\% CI 0.12 \sim 3.07$)。对延长 6 个月随访进行的计划外分析显示, Venetoclax 组的中位 OS 时间为 9.0 个月, 安慰剂组为 4.1 个月。完全缓解 (CR) 率与血细胞计数未完全恢复的 CR (CRi) 率分别为 33% (3/9) 和 0 (0/6)。最常见的非血液学 AE (Venetoclax 组与安慰剂组) 为低钾血症 (5/9 和 4/6)、呕吐 (4/9 和 3/6)、便秘 (2/9 和 4/6) 和低蛋白血症 (1/9 和 4/6)。结论 Venetoclax 联合 LDAC 在中国患者中表现出有意义的疗效和可管理的安全性特征, 这与在全球 VIALE-C 人群中的观察结果一致, 使其成为不适合接受强化化疗的新诊断 AML 患者的一个重要治疗选择。

【关键词】 白血病, 髓系, 急性; Venetoclax; 低剂量阿糖胞苷

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.004

Venetoclax with low-dose cytarabine for patients with untreated acute myeloid leukemia ineligible for intensive chemotherapy: results from the Chinese cohort of a phase three randomized placebo-controlled trial

Hu Yu¹, Jin Jie², Zhang Yu³, Hu Jianda⁴, Li Junmin⁵, Wei Xudong⁶, Gao Sujun⁷, JiuHong Zha⁸, Qi Jiang⁸, Jun Wu⁸, Wellington Mendes⁸, Andrew H. Wei⁹, Wang Jianxiang¹⁰

¹Union Hospital Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China; ³Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ⁴Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; ⁵Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; ⁶The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; ⁷The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021,

China; ⁸AbbVie, Inc., Mettawa, Illinois, USA; ⁹The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia; ¹⁰Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Jianxiang, Email: wangjx@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of venetoclax with low-dose cytarabine (LDAC) in Chinese patients with acute myeloid leukemia (AML) who are unable to tolerate intensive induction chemotherapy. **Methods** Adults ≥ 18 years with newly diagnosed AML who were ineligible for intensive chemotherapy were enrolled in this international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Globally, patients ($n=211$) were randomized 2:1 to either venetoclax with LDAC or placebo with LDAC in 28-d cycles, with LDAC on days 1-10. The primary endpoint was OS; the secondary endpoints included response rates, event-free survival, and adverse events. **Results** A total of 15 Chinese patients were enrolled (venetoclax arm, $n=9$; placebo arm, $n=6$). The median age was 72 years (range, 61-86). For the primary analysis, the venetoclax arm provided a 38% reduction in death risk compared with the placebo [hazard ratio (HR), 0.62 (95% CI 0.12-3.07)]. An unplanned analysis with an additional 6 months of follow-up demonstrated a median OS of 9.0 months for venetoclax compared with 4.1 months for placebo. The complete remission (CR) rates with CR with incomplete blood count recovery (CRi) were 3/9 (33%) and 0/6 (0%), respectively. The most common non-hematologic adverse effects (venetoclax vs placebo) were hypokalemia [5/9 (56%) vs 4/6 (67%)], vomiting [4/9 (44%) vs 3/6 (50%)], constipation [2/9 (22%) vs 4/6 (67%)], and hypoalbuminemia [1/9 (11%) vs 4/6 (67%)]. **Conclusion** Venetoclax with LDAC demonstrated meaningful efficacy and a manageable safety profile in Chinese patients consistent with the observations from the global VIALE-C population, making it an important treatment option for patients with newly diagnosed AML who are otherwise ineligible for intensive chemotherapy.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Venetoclax; Low-dose cytarabine

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.004

急性髓系白血病(AML)是中国最常见的白血病。老年以及体能状态下降是AML的不良预后因素^[1-6]。老年患者由于年龄或合并症而只能接受低强度治疗,如低剂量阿糖胞苷(LDAC)或去甲基化药物(HMA)^[7-9],治疗后完全缓解(CR)率仅16%~19.5%,中位总生存(OS)期仅7.7~10.4个月^[10-12]。CAG(LDAC、阿柔比星和G-CSF)方案是一种中等强度的诱导疗法,在中国和日本广泛用于治疗AML,但小样本回顾或前瞻性研究显示中国老年患者应用该疗法出现 ≥ 3 级(包括致死性)的感染较常见^[6, 13-14]。蒽环类药物相关心肌毒性的风险随着年龄、剂量和心血管合并症增加而增加^[15-17]。因此,不适合接受强化化疗的老年AML患者急需有效且耐受良好的诱导治疗。Venetoclax为一种口服B细胞淋巴瘤2(BCL2)抑制剂,在美国获得有条件批准与LDAC联合用于因年龄和(或)合并症而不适合接受强化诱导化疗的新诊断AML患者的治疗^[18]。批准是基于一项I b/II期研究的结果:以Venetoclax+LDAC作为一线疗法治疗不适合强化化疗的 ≥ 60 岁的AML患者,CR/血细胞计数未完全恢复的CR(CRi)率为54%,中位OS期为10个月^[19]。在全球范围内开展的III期VIALE-C研究证实了II期研究结果,即在该患者人群中,Venetoclax+LDAC组相较

安慰剂+LDAC组,OS和缓解率有临床意义的改善^[20]。我们在此报告了入组VIALE-C研究的中国患者的结果。

病例与方法

一、研究设计

VIALE-C是一项正在进行的III期随机、双盲、安慰剂对照研究(NCT03069352),在全球25个国家/地区的76个研究中心进行。主要研究目标是OS。次要研究目标包括CR率、血液学部分恢复的CR(CR_h)率、CR+CR_i率、开始第2个治疗周期前达到CR/CR_i和CR/CR_h的患者比例、输血非依赖率、无事件生存(EFS)期以及微小残留病(MRD)缓解率。

主要数据的观察截止日期为2019年2月15日;疗效和安全性的计划外随访分析截止日期为2019年8月15日。患者按2:1的比例随机分配接受Venetoclax+LDAC(Venetoclax组)或安慰剂+LDAC(安慰剂组)。通过AML类型(新发与继发)、年龄(18~74岁与 ≥ 75 岁)和地区(美国、欧洲、中国、日本、世界其他地区)分层进行随机分组。

二、患者

入组标准:①2017年5月至2018年11月收治的

年龄 ≥ 18 岁、既往未治疗且不适合接受强化诱导化疗的AML患者(诊断符合WHO标准^[21]);不适合接受强化诱导化疗的标准: ≥ 75 岁或18~74岁且至少符合以下条件之一:美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分为2~3分;严重的心、肺、肝或肾脏疾病;存在任何医师判断不适合接受强化化疗的合并症。②同期收治的既往接受或未接受HMA治疗的继发性AML患者。继发于骨髓增殖性肿瘤的AML患者不纳入。本研究获得了当地伦理委员会的批准,患者提供了书面知情同意。本研究根据国际协调会议、《药物临床试验质量管理规范》指南和《赫尔辛基宣言》进行。共纳入15例中国患者,Venetoclax组纳入9例,安慰剂组纳入6例。中位年龄为72(61~86)岁。首例中国患者于2018年7月30日入组。

三、治疗

患者在第1周期为期4 d的Venetoclax剂量爬坡期间住院接受肿瘤溶解综合征(TLS)评估和预防性治疗,直至达到Venetoclax目标剂量后24 h。在第1天给予Venetoclax 100 mg,随后在4 d内逐步增至600 mg的目标剂量(100、200、400、600 mg);之后继续给药,直到第28天,每日600 mg。在所有后续28 d的周期中,持续给予600 mg/d的Venetoclax治疗(无周期间隔)。外观相同的安慰剂片剂按照与Venetoclax相同的方式给予。LDAC(20 mg/m²)在所有周期的第1~10天通过皮下注射给药,每日1次。当合用CYP3A或P-gp抑制剂时,建议根据研究方案要求调整Venetoclax剂量^[21]。

若患者出现疾病进展或满足中止标准则停止研究治疗,并开始OS评估和随访。

四、评估

1. 安全性:不良事件(AE)根据《国家癌症研究所-不良事件通用术语标准》4.03版进行分级^[22]。治疗中出现的AE定义为在研究药物首次给药到研究药物末次给药后30 d内发生的AE。实验室TLS的定义参照文献^[23]。

2. 疗效:疗效评估根据Wei等^[20]所述进行并基于国际工作组改良AML疗效标准进行评估。疾病进展根据欧洲白血病网(ENL)建议定义^[24]。EFS时间定义为从随机入组到疾病进展、确认复发、治疗失败或死亡(以较早者为准)的时间^[25]。治疗失败定义为未达到形态学上无白血病的状态或更好的疗效(CR、CRi、部分缓解)。基线后不依赖输血(红细胞或血小板)定义为在研究药物首次给药至

末次给药后30 d内至少连续56 d未输血。

3. 药代动力学:在第1周期第1~4天给药后6 h、第1周期第10天给药前及给药后2、4、6、8和24 h以及第2、4和8周期第5天给药前,采集血样进行Venetoclax药代动力学分析。通过使用非房室模型,第1周期第10天采样获得的数值用于确定观察到的最大血浆浓度(C_{max})、到 C_{max} 的时间(T_{max})以及0~24 h的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-24})。

五、统计学处理

所有到事件出现的时间点(包括OS和EFS)均使用Kaplan-Meier方法进行分析。使用Cox比例风险模型估计风险比(HR)。所有二元终点(CR率、CR+CRi率、CR+CRh率以及输血非依赖率)均进行描述性汇总。

结 果

1. 患者分布:VIALE-C研究随机入组的211例患者(Venetoclax组143例,安慰剂组68例)中有15例来自中国大陆。截至2019年2月15日,Venetoclax组中国患者的中位治疗持续时间为0.9(0~5.9)个月,中位给药周期数为1个周期。安慰剂组患者的中位治疗持续时间为0.6(0.3~4.4)个月,中位治疗周期数为1个周期。截至2019年8月15日,Venetoclax组患者的中位治疗持续时间为0.9(0~9.6)个月,安慰剂组为0.6(0.3~5.1)个月,两组的中位治疗周期数仍为1个周期。在主要分析中,Venetoclax组和安慰剂组中位研究时间(无事件患者的观察时间)分别为4.0(0.1~5.9)个月和4.4(0.7~6.2)个月。计划外随访截止时,Venetoclax组和安慰剂组中位研究时间分别为9.4(0.1~10.6)个月和10.1(0.7~10.1)个月。主要分析中安慰剂组在研究药物中止后接受其他治疗方案(简称研究后治疗)的患者比Venetoclax组多(2/6和0/9);计划外随访截止时,安慰剂组和Venetoclax组研究后治疗患者分别升高到3例和2例。没有患者接受强化化疗或干细胞移植作为研究后治疗。截至2019年8月15日分析中止研究药物的原因,主要原因(Venetoclax组和安慰剂组)为撤销同意(2/9和3/6)、与疾病进展无关的AE(1/9和1/6)、死亡(1/9和1/6)、医师决定(2/9和0/6)和其他(1/9和1/6)。有8例患者在开始治疗后30 d内中止治疗,Venetoclax组4例(44%),其中撤销同意2例,死亡1例,AE 1例。安慰剂组4例(66%),其中撤销同意、死亡、AE、其他原因各1例。

2. 人口统计资料和临床特征:两组的人口统计资料和临床特征见表1。Venetoclax组的年龄、骨髓原始细胞>50%的患者比例、细胞遗传学高风险比例高于安慰剂组。安慰剂组ECOG体能状态评分为2~3分、3/4级中性粒细胞减少和血小板减少的比例高于Venetoclax组。

表1 患者基线人口统计资料和临床特征

特征	安慰剂+LDAC (6例)	Venetoclax+LDAC (9例)
年龄[岁,M(范围)]	70(61~86)	74(66~82)
≥75岁[例(%)]	2(33)	3(33)
男性[例(%)]	2(33)	4(44)
AML类型[例(%)]		
新发	6(100)	8(89)
继发	0(0)	1(11)
继发性AML类型[例(%)]		
治疗相关AML	0(0)	0(0)
既往血液疾病	0(0)	1(11)
ECOG体能状态[例(%)]		
0分	0(0)	0(0)
1分	1(17)	3(33)
2分	4(67)	4(44)
3分	1(17)	2(22)
骨髓原始细胞比例[例(%)]		
<30%	1(17)	2(22)
≥30~<50%	3(50)	1(11)
≥50%	2(33)	6(67)
3/4级中性粒细胞减少*[例(%)]	5(83)	5(55)
3/4级血小板减少*[例(%)]	6(100)	6(67)
既往血液系统疾病[例(%)]	0(0)	1(11)
既往HMA治疗[例(%)]	0(0)	0(0)
细胞遗传学风险类别[例(%)]		
良好	0(0)	0(0)
中等	5(83)	6(67)
差	1(17)	3(33)
基线输血依赖*[例(%)]		
红细胞	5(83)	7(78)
血小板	5(83)	6(67)

注:AML:急性髓系白血病;ECOG:美国东部肿瘤协作组;HMA:去甲基化药物;LDAC:低剂量阿糖胞苷。*采用不良事件通用术语标准分级;^b患者在研究药物首次给药前8周内接受输血

3. 安全性:安慰剂组和Venetoclax组的中国患者中位剂量强度分别为89%和83%。截至2019年8月15日,所有患者至少发生1次≥3级AE。治疗中出现的AE详见表2。最常见的≥3级AE为血液学相关。最常见的非血液学AE为低钾血症、呕吐、便

秘和低蛋白血症。Venetoclax组和安慰剂组分别有44%(4/9)和83%(5/6)的患者报告严重AE。最常见的严重AE为肺部感染。总体而言,与安慰剂组

表2 中国急性髓系白血病患者在治疗中出现的不良事件(AE)汇总(截至2019年8月15日随访数据)[例(%)]

AE	安慰剂+LDAC (6例)	Venetoclax+LDAC (9例)
血液学AE(≥3级)		
白细胞减少症	3(50)	6(67)
血小板减少症	1(17)	5(56)
中性粒细胞减少症	0(0)	5(56)
贫血	1(17)	3(33)
白细胞增多症	2(33)	0(0)
淋巴细胞减少症	2(33)	0(0)
非血液学AE(任何级别) ^a		
任何AE	6(100)	9(100)
低钾血症	4(67)	5(56)
呕吐	3(50)	4(44)
便秘	4(67)	2(22)
低白蛋白血症	4(67)	1(11)
腹泻	0(0)	4(44)
肺部感染	1(17)	3(33)
失眠	2(33)	2(22)
恶心	2(33)	2(22)
低钙血症	3(50)	1(11)
AST升高	0(0)	3(33)
心力衰竭	1(17)	2(22)
凝血障碍	1(17)	2(22)
房颤	0(0)	2(22)
高钾血症	0(0)	2(22)
外周水肿	0(0)	2(22)
低钠血症	0(0)	2(22)
发热	0(0)	2(22)
室上性期外收缩	0(0)	2(22)
体重减轻	0(0)	2(22)
流行性感胃	2(33)	0(0)
低镁血症	2(33)	0(0)
皮下出血	2(33)	0(0)
AML相关严重AE		
肺部感染	1(17)	2(22)
血小板减少症	1(17)	1(11)
发热性中性粒细胞减少症	1(17)	0(0)
脓毒症休克	1(17)	0(0)
贫血	0	1(11)
脑出血	0	1(11)

注:AST:天冬氨酸转氨酶;LDAC:低剂量阿糖胞苷。^a所示不良事件在任一治疗组中有≥20%的患者报告

相比, Venetoclax 组感染的发生率更高(6/9 和 3/6)。但两组 ≥ 3 级和严重感染的比例相似(Venetoclax 组: 4 例和 2 例; 安慰剂组: 2 例和 1 例)。一例接受 Venetoclax 的患者出现 3 级、非严重 TLS AE。该事件不符合霍华德 TLS 标准, 但由于肾损伤被研究者认为是临床 TLS。

Venetoclax 组和安慰剂组分别有 3 例和 4 例患者因 AE 中断治疗或减低剂量。Venetoclax 组 3 例患者(肺炎、脑出血、TLS 引起的急性肾损伤各 1 例)及安慰剂组 2 例患者(心搏骤停、肺部感染和脓毒症休克)发生导致治疗中止的 AE。Venetoclax 组 1 例患者(脑出血)及安慰剂组 2 例患者(死亡和心搏骤停)发生导致死亡的 AE。安慰剂组因心搏骤停导致的死亡被研究者评估为可能与治疗有关。Venetoclax 组和安慰剂组的 30 d 死亡率分别为 11% 和 17%。

4. 疗效: 在主要分析中, 每组有 3 例患者死亡, 与安慰剂组相比, Venetoclax 组的联合给药使患者的死亡风险降低 38% ($HR = 0.62$, 95% CI 0.12 ~ 3.07)。在计划外随访截止时, 安慰剂组有 5 例患者死亡(3 例因疾病进展, 2 例因 AE), Venetoclax 组有 6 例患者死亡(4 例因疾病进展, 1 例因 AE, 1 例原因未知)。两组均未达到中位 OS 时间; 安慰剂组估计的 6 个月 OS 率为 50% (95% CI 11.1% ~ 80.4%), Venetoclax 组为未达到。截至 2019 年 8 月 15 日, Venetoclax 组中位 OS 时间为 9.0 (95% CI 0.1 ~ 10.6) 个月, 安慰剂组为 4.1 (95% CI 0.7 ~ 未达到) 个月, Venetoclax 组的死亡风险降低 47% ($HR = 0.53$, 95% CI 0.15 ~ 1.85)。

在主要分析中, Venetoclax 组有 3 例患者达到 CR/CRi (CR 为 2 例), 安慰剂组无患者达 CR/CRi。在 Venetoclax 组 2 例患者在第 2 个周期开始之前达 CR/CRi。两组达 CR/CRh 患者分别为 3 例和 0 例。Venetoclax 组的缓解率更高, 中位 EFS 时间更长 [5.0 (95% CI 0.1 ~ 5.0) 个月对 1.6 (95% CI 0.7 ~ 未达到) 个月], Venetoclax 组的 EFS 事件风险降低 29% ($HR = 0.71$, 95% CI 0.14 ~ 3.73)。输血非依赖率在 Venetoclax 组更高, 其中有 1 例患者达到不依赖输血, 安慰剂组为 0 例。在计划外随访截止时, CR、CR/CRi、开始第 2 周期之前的 CR/CRi、CR/CRh 率和输血非依赖率同前。Venetoclax 组中位 EFS 时间为 5.8 (95% CI 0.1 ~ 未达到) 个月, 安慰剂组为 4.1 (95% CI 0.7 ~ 7.5) 个月, Venetoclax 组的 EFS 事件风险降低 48% ($HR = 0.52$, 95% CI 0.14 ~ 1.98)。

5. 药代动力学: Venetoclax 组中国患者在稳态

下(第 1 周期第 10 天) C_{max} (几何均值, % 变异系数) 为 (4.17 \pm 3.36) (3.31, 81%) $\mu\text{g/ml}$, AUC_{0-24} (几何均值, % 变异系数) 为 (76.4 \pm 71.5) (57.5, 93%) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, 中位 T_{max} (范围) 为 7(0, 8.0)h。

讨 论

VIALE-C 研究在 211 例因年龄或合并症无法接受强化化疗的未治 AML 患者中比较了 Venetoclax+LDAC 与安慰剂+LDAC 的疗效和安全性, VIALE-C 研究结果证实了 I b/II 期试验结果^[19], 基于这些结果 Venetoclax+LDAC 作为不适合接受强化化疗的患者的治疗方案被纳入国际指南^[7,9]。VIALE-C 研究入组的 15 例中国患者的结果虽与全分析集一致^[20], 但也观察到一些细微差异。

首先, 在基线特征方面, 中国患者略年轻, 纳入了更多女性患者, 新发 AML 比例较高, 且既往未接受 HMA 治疗。其次, 中国亚组和整体人群的安慰剂组中位 OS 期均为 4.1 个月, 接受 Venetoclax 的中国患者的中位 OS 期(9.0 个月)略长于 VIALE-C 整体人群(8.4 个月)^[20]。在主要分析中, 与安慰剂组相比, Venetoclax 将死亡风险降低 38%。额外随访 6 个月, Venetoclax 将死亡风险降低 47%, 超过整体人群中观察到的风险降幅(30%)。考虑到 Venetoclax 组在主要分析(0/9 与 2/6)和计划外 6 个月随访分析(2/9 和 3/6)时接受研究后治疗的比例均小于安慰剂组, 可以推断接受 Venetoclax 的中国患者的 OS 期延长并不是研究后治疗促成的。

接受 Venetoclax+LDAC 的中国患者的中位 OS 时间(9.0 个月)优于 Xu 等^[3]进行的回顾性分析所报告的新诊断 60 岁以上中国 AML 患者(6.2 个月)。该回顾性研究中的 152 例患者大多数接受了标准或低强度含阿糖胞苷的诱导方案, 相比中国 VIALE-C 入组人群, 患者更年轻(中位年龄分别为 68 岁与 74 岁), 细胞遗传学高危的患者更少(10% 和 33%)。Chen 等^[6]回顾性分析 248 例中国老年 AML 患者的预后, 中位 OS 时间为 9.2 个月, 大多数患者接受了基于阿糖胞苷的标准诱导治疗, 少数患者接受了低强度方案, 这与本研究的 OS 结果一致。

在整个研究人群^[20]以及中国队列中, VIALE-C 的次要疗效终点在 Venetoclax 组中更优。与安慰剂组相比, Venetoclax 组 CR/CRi 率、开始第 2 周期前的 CR/CRi 率、CR/CRh 率更高, 输血非依赖率增加, EFS 时间更长。尽管在研究设计、患者特征方面存在差异且中国患者样本量较小, 我们将本研究与其

他回顾性研究进行了一些比较。

Chen等^[6]的回顾性研究中第1周期后的CR率(42.7%)高于本研究第2周期前的CR/CRi率(22%)。Jin等^[13]对52例中国AML患者进行回顾性研究,在第1个疗程的CAG方案诱导治疗后,CR率为51.9%,但与本研究相比,这项研究纳入的细胞遗传学高危患者较少(分别为7.7%和33%)。对50例接受低剂量CAG方案的中国患者进行的研究显示,初治老年AML患者的CR率为65.8%^[14],高于本研究中观察到的结果,但其患者年龄与VIALE-C研究相比更年轻(中位年龄为65岁),体能状态为0~1分的患者更多(78%),高危患者更少(20%)。

与LDAC联用时,Venetoclax在中国AML患者中的耐受性良好。虽然所有15例中国患者均出现≥3级AE,但Venetoclax组中性粒细胞减少、血小板减少、贫血和腹泻的发生率升高,与Venetoclax的已知安全性特征一致^[17-18]。Venetoclax组和安慰剂组中因AE而停药的发生率相似(33%和33%),没有患者因血液学或胃肠道AE导致Venetoclax停药。≥3级AE发生率相似,但Venetoclax组患者严重AE的发生率明显低于安慰剂组患者(44%和83%)。Venetoclax组有1例TLS通过标准治疗(使用降尿酸药物和水化)后缓解。中国患者Venetoclax的稳态暴露量基本与非中国AML患者相当^[19]。中国队列和全分析集之间的AE特征相似^[20],但发热性中性粒细胞减少在中国队列Venetoclax组(0%与32%)或安慰剂组(17%与29%)均较全分析集更少见。Venetoclax联合LDAC的安全性特征在感染方面优于中等强度的CAG诱导方案:Venetoclax组中≥3级感染的发生率为44%,低于之前的CAG研究所显示的73%^[13-14]。因此,尽管这些研究报告的CR率高于Venetoclax+LDAC,但报告的不良反应该也随之增加。

Venetoclax+LDAC在不适合接受强化诱导化疗的中国AML患者中表现出有利的获益-风险特征。与单独LDAC相比,联合用药使OS、缓解率、EFS和输血非依赖率均出现有临床意义的改善,在治疗选择较少的患者人群中有可管理的安全性特征。中国患者与全球VIALE-C人群相比,疗效和安全性特征一致,支持了在不适合接受强化化疗的中国新诊断AML患者中使用Venetoclax 600 mg联合LDAC。

志谢:感谢患者及其家人、研究协调员等对本研究的支持。感谢殷婷玉对本手稿提出意见。Bio Connections, LLC的Devon Roll

博士在艾伯维公司的赞助下提供医学撰写支持

数据共享声明:任何参与严格独立科学研究的合格研究人员均可请求这些临床试验数据,数据将在审批研究提议和统计分析计划(SAP)以及签署数据共享协议(DSA)后提供。数据请求可随时提交,数据可访问12个月或更长。如需了解更多有关流程的信息或提交请求,请访问以下链接:<https://www.abbvie.com/our-science/clinical-trials/clinical-trials-data-and-information-sharing/data-and-information-sharing-with-qualified-researchers.html>

参考文献

- [1] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry [J]. *Blood*, 2009, 113(18):4179-4187. DOI: 10.1182/blood-2008-07-172007.
- [2] Wang L, Xu J, Tian X, et al. Analysis of Efficacy and Prognostic Factors of CLAG Treatment in Chinese Patients with Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2019, 141(1):43-53. DOI: 10.1159/000493250.
- [3] Xu J, Chen T, Liu Y, et al. Easily manageable prognostic factors in 152 Chinese elderly acute myeloid leukemia patients: a single-center retrospective study [J]. *J Biomed Res*, 2014, 28(5):396-405. DOI: 10.7555/JBR.28.20130164.
- [4] Zhang CL, Feng R, Li JT, et al. A new tool for comprehensive geriatric assessment in elderly patients with acute myeloid leukemia: a pilot study from China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(4):381-387. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000645.
- [5] Surveillance E, End Results Program. Cancer Stat Facts: Leukemia—Acute Myeloid Leukemia (AML) (2013-2017) [DB/OL] [2020-05-06]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
- [6] Chen Y, Yang T, Zheng X, et al. The outcome and prognostic factors of 248 elderly patients with acute myeloid leukemia treated with standard-dose or low-intensity induction therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30):e4182. DOI: 10.1097/MD.0000000000004182.
- [7] Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(6):697-712. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.018.
- [8] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [9] Tallman MS, Altman JK, Appelbaum FR, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [DB/OL] [2020-05-07]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.
- [10] Dennis M, Hills RK, Russell NH, et al. An Evaluation of 17 Years of Low Dose Cytarabine As Therapy for AML Patients Not Fit for Intensive Treatment, Including Patients with Adverse Cytogenetics, Shows Improving Survival, Potential Underutilisation and Highlights the Need for New Therapy [J]. *Blood*, 2017,

- 130 (Suppl 1): 3874.
- [11] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts [J]. *Blood*, 2015, 126(3):291-299. DOI: 10.1182/blood-2015-01-621664.
- [12] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2670-2677. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.9429.
- [13] Jin J, Chen J, Suo S, et al. Low-dose cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor priming regimen versus idarubicin plus cytarabine regimen as induction therapy for older patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(6): 1691-1697. DOI: 10.3109/10428194.2014.963074.
- [14] Qian SX, Li JY, Tian T, et al. Effect of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming (CAG regimen) on the outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(10):1383-1388. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.02.009.
- [15] Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy [J]. *Circulation*, 2015, 131(22):1981-1988. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
- [16] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials [J]. *Cancer*, 2003, 97(11):2869-2879. DOI: 10.1002/cncr.11407.
- [17] Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EG, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: a SIOG expert position paper [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(2):257-267. DOI: 10.1093/annonc/mdq609.
- [18] Venclextra (venetoclax tablets) Prescribing Information. In: North Chicago, IL: AbbVie Inc, 2019.
- [19] Wei AH, Strickland SA, Hou JZ, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):1277-1284. DOI: 10.1200/JCO.18.01600.
- [20] Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial [J]. *Blood*, 2020, 135(24):2137-2145. DOI: 10.1182/blood.2020004856.
- [21] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [22] US Department of Health and Human Services NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. 2018 [DB/OL]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- [23] Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(19):1844-1854. DOI: 10.1056/NEJMr0904569.
- [24] Cheson BD, Bennett JM, Kopecy KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24):4642-4649. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [25] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.

(收稿日期:2020-12-11)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。
2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。
3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。
4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部