



慢粒简报 CML BRIEF

ASH 年会专题

- ASH 的中国声音
- TKI 停药的研究进展
- T315I 突变的患者：三代药还是骨髓移植？
- ...

最新政策解读

- 国家食药监局发布
关于药品注册审评审批若干政策

ASH 年会专题



2015 年美国血液学会 (ASH) 年会专题

第 57 届美国血液学会 (ASH) 年会于当地时间 2015 年 12 月 5 日至 8 日在美国奥兰多举行。本刊有幸现场参与了本届 ASH 年会, 藉由本期简报将会议上关于慢粒的新进展、新信息带给国内的读者。需要提醒广大病友及亲友注意的是, 临床研究的信息具有一定的前瞻性, 具体到病友个人的治疗, 仍请遵照医嘱进行, 一定不要不经过主治医生允许而擅自改变治疗方案。

ASH 的中国声音

来自北京大学人民医院的江倩教授作为首位中国医生登上在 ASH 年会前夕召开的国际慢粒基金会 (iCMLf) 论坛, 就中国慢粒患者的长期治疗和管理以及停药的问题作了报告, 并在 ASH 年会中以壁报的形式报告了去年至今与新阳光合作的关于中国慢粒患者治疗目标与未来停药意愿的研究成果。

我们从去年 5 月到 10 月共收集了 1038 份问卷, 其中 949 份为有效问卷。江教授报告的这一成果仅对处于慢粒慢性期的 888 名患者的数据进行了统计分析。

江教授表示, 根据统计分析, 患者的年龄和自付费用与停药的意愿相关。年轻的患者和自付费用高的患者会更加希望未来能够停药。扩大医保的支付范围



和仿制药的发展, 可能会影响患者未来停药的意愿。希望未来能够停药的患者中, 有 74.8% 的患者希望停药的原因包括经济负担沉重, 其次是不良反应导致生活质量差和担心远期的副作用 (比例分别为 41.4% 和 40.5%)。而不希望停药的原因, 90.9% 的患者均选择了担心复发或耐药。这一分析结果对于未来在国内开展停药试验选取受试患者的方向提供了依据。¹

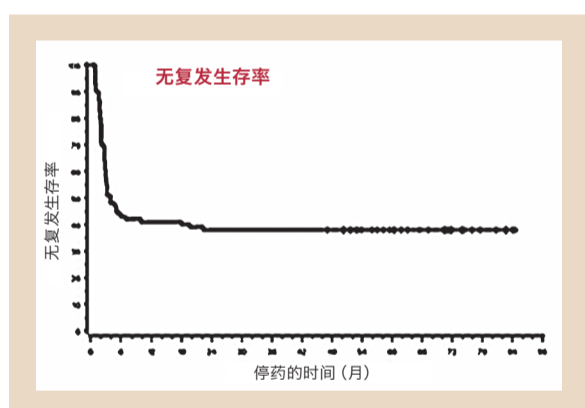
研究的另一个结论是, 年龄较大的患者、服用 TKI 一年以上的患者、使用仿制药的患者更有可能不按时监测。不定期监测对于医生对患者病情的管理非常不利, 希望广大病友能够遵从医嘱, 定期对自己的病情进行监测。

¹ 2015 ASH Abstract 1585#, Q. Jiang 等。



TKI 停药的研究进展

TKI 停药依然是很多病友非常关注的一个问题。法国最早的伊马替尼停药研究 STIM1 试验的停药中位随访期已经有 65 个月。经过超过 5 年的随访, 研究者仍然认为获得深度分子学缓解两年以上的患者是可以安全地尝试停药的。分子学复发大部分出现在停药的半年之内, 而成功停药两年以上的患者(占受试患者的比例为 38%) 中至今还没有再出现分子学复发的病例。试验组患者的无复发生存率如图所示。数据统计得出, 患者的年龄和 Sokal 积分与停药后的分子学复发相关。²



另一项研究显示, 成功停药的患者相较于停药后复发的患者, 外周血中的成熟 NK 细胞的数量和比例更高, 这些细胞能够分泌肿瘤坏死因子 α (TNF α) 和干扰素 γ 。然而研究者还不清楚它们是如何有助于成功停药的, 这还需要进一步的研究。³

法国的一项研究发现, 大约有 23% 停药的患者出现了所谓的“TKI 停药综合征”有肌肉骨骼痛等表现。“TKI 停药综合征”的发生与患者曾患关节疼痛以及长时间的 TKI 治疗有关, 而与患者曾服用何种 TKI 无关。⁴

根据药物监测给予个性化的 TKI 剂量有助于提高分子学缓解率

每日 400mg 的剂量仍然是伊马替尼用于新诊断的慢粒慢性期患者一线治疗的推荐剂量。然而, 来自法国的一项多中心研究 OPTIM 试验发现, 只有 1/3 的患者的用药剂量是“正确”的。

他们对纳入试验的初诊的慢粒慢性期患者服用 400mg/ 日伊马替尼的初始血药浓度进行测试, 初始血药浓度大于 1000ng/mL 的患者约占 1/3, 分为一组(A3) 初始血药浓度低于 1000ng/mL 的患者均分为两组(A1

和 A2), 其中 A1 组给予提高伊马替尼剂量, A2 组维持 400mg/ 日的剂量。三组各有 1/3 的患者。结果在治疗 12 个月时, 提高剂量的 A1 组患者获得 MMR(主要分子学反应, $bcr-ablIS \leq 0.1\%$, 下同) 的患者比例达到 63%, 而没有提高剂量的 A2 组患者获得 MMR 的比例只有 37%。A1 组与初始血药浓度较高的 A3 组结果相仿, 而三组患者在副作用的发生上并没有统计学差异。

基于以上结果, 研究者认为根据药物监测给予患者个性化的 TKI 剂量, 有助于提高患者尽早获得分子学缓解的比例。⁵

TKI 与干扰素的联合治疗

今年 ASH 年会上有两篇关于聚乙二醇化的干扰素 α (Peg-IFN α) 与达沙替尼联合用于慢粒慢性期初治患者的口头报告, 得出了相同的结论。Peg-IFN α 与达沙替尼的联合治疗大大提高了患者在治疗第一年内就获得 MMR 乃至 MR4 ($bcr-ablIS \leq 10^{-4}$ 即 0.01%, 以下类推) 的比例。其中北欧的试验报道的联合用药的患者在 12 个月内获得 MMR 的比例为 82%, 而单纯使用达沙替尼的患者在 12 个月内获得 MMR 的比例只有 46%。⁶

Peg-IFN α 是对普通干扰素 α 的一种改良, 它于干扰素 α 与聚乙二醇(一种高分子化合物) 结合而达到缓释的效果, 从而大大降低了患者注射药物的频率。

影响慢粒预后的因素

意大利的一项多中心协作研究报告了影响使用



伊马替尼治疗的慢粒患者获得稳定、深度的分子学反应的预后因素。研究发现 MR4 的获得以及稳定性与 $bcr-abl$ 基因的类型 (e14a2 还是 e13a2 或 e13a2/e14a2)、患者是否拥有对药物的最佳反应有关。研究还发现, 是否在治疗的第一年即获得 MR4, 是与患者能否长期保持稳定的深度分子学反应相关的。而稳定的深度分子学反应, 则是 TKI 停药的前提。⁷

另一项大宗研究则分析了 ENEST1st 试验中患者年龄与使用尼洛替尼治疗慢粒慢性期的效果及毒性的关系, 表明在尼洛替尼一线治疗中, 对于年老的患者和年轻的患者, 尼洛替尼具有相似的疗效和安全性。⁸

关于仿制药的使用

在 ASH 期间举办的国际慢粒基金会 (iCMLf) 论坛上, 来自阿根廷的卡罗琳娜·帕夫洛夫斯基 (Carolina Pavlovsky) 教授和来自加拿大的杰夫·立顿 (Jeff Lipton) 教授就仿制药的使用问题作了报告。在阿根廷有超过 16 种 TKI 的仿制药在使用, 仿制药与原研药是“可比的”, 但没有经过严格的临床一致性研究。而在加拿大, 仿制药自 2013 年出现, 其获得批准的主要条件是生物一致性。在加拿大不同的省, 对仿制药的报销政策也不同。立顿教授表示, 虽然还没有严格地证明仿制药和原研药的疗效完全一致, 临床上也还没有发现因改用仿制药而失去已获得的治疗反应的病例。

立顿教授对使用仿制药提出了六点建议: 第一, 持续使用原研药仍然是推荐的; 第二, 换用仿制药的时候患者必须知情; 第三, 要关注治疗的副作用; 第四, 至少要经过 6-12 个月的严密监测保证换药是没问题的; 第五, 一代药切换为二代药仍然要按照指南进行; 第六, 如出现副作用, 应当报告。

立顿教授表示, 虽然严密的监测有可能加重患者的焦虑情绪, 但是要想制定出一个关于仿制药使用的指南来, 还需要大量数据的支持。

² 2015 ASH Abstract 345#, G. Etienne 等。

³ 2015 ASH Abstract 343#, M. Ilander 等。

⁴ 2015 ASH Abstract 137#, M. Berger 等。

⁵ 2015 ASH Abstract 133#, P. Rousselot 等。

⁶ 2015 ASH Abstract 477#, H. Hjorth-Hanson 等。

2015 ASH Abstract 134#, L. Roy 等。

⁷ 2015 ASH Abstract 597#, M. Bonifacio 等。

⁸ 2015 ASH Abstract 479#, F. Giles 等。

T315I 突变的患者：三代药还是骨髓移植？

第三代 TKI 普纳替尼 (Ponatinib) 是目前唯一对 T315I 突变有效的 TKI。虽然该药物在国内还没有上市,但在临床上也已经应用。对于 T315I 突变的患者(慢粒患者或者费城染色体阳性的急淋患者),选择普纳替尼还是骨髓移植呢?今年的 ASH 有一篇多中心研究报告了普纳替尼与异基因造血干细胞移植在治疗 T315I 突变的患者的治疗结果。

对试验患者的 4 年随访结果如图所示。研究显示,对于慢粒慢性期患者来说,使用普纳替尼的患者的中位生存期显著地长于移植的患者;对于慢粒加速期的患者,采用两种治疗方式的患者的中位生存期没有显著差别;对于慢粒急变期的患者和费城染色体阳性的急淋患者来说,移植的患者的中位生存期则比使用普纳替尼的患者更长一些。⁹

这一研究结果也与之前报道的 TKI 与骨髓移植在治疗慢粒上的预后比较结果是相似的。

潜力新药 ABL001 的进展

去年 ASH 曾经有过报告的新药 ABL001 已经在美国和欧洲的一些医院开始了多中心的一期临床试验。ABL001 是一种新的 BCR-ABL 抑制剂,其作用位点与现有的 TKI 不同,所以对现有的 TKI 耐药的突变(如 T315I 等)是有效的。在之前的动物试验中,ABL001 与尼洛替尼联合应用能够使肿瘤达到稳定的缓解。目前的一期临床试验是 ABL001 单药物用于已对两种或两种以上的现有 TKI 出现耐药或不耐受的费城染色体阳性的慢粒患者的试验。目前,ABL001 对之前接受过既有 TKI 治疗的患者表现出了良好的耐受性,其抗肿瘤的疗效表现出与剂量相关,目前一期临床试验正在

逐步加大用药的剂量。¹⁰

儿童慢粒的管理

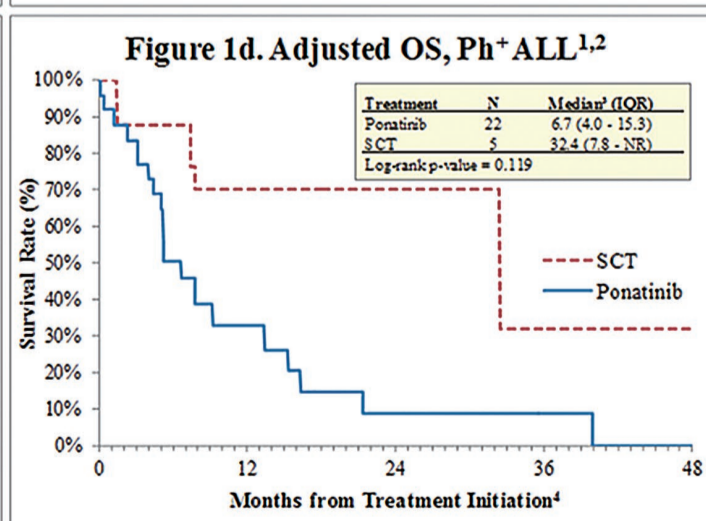
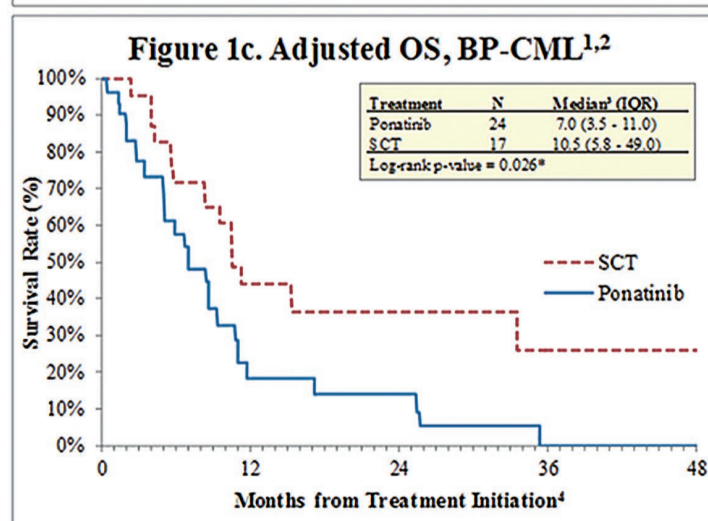
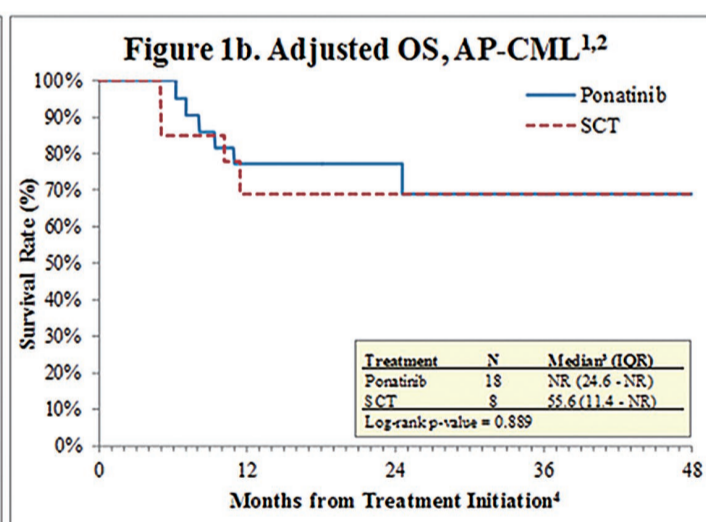
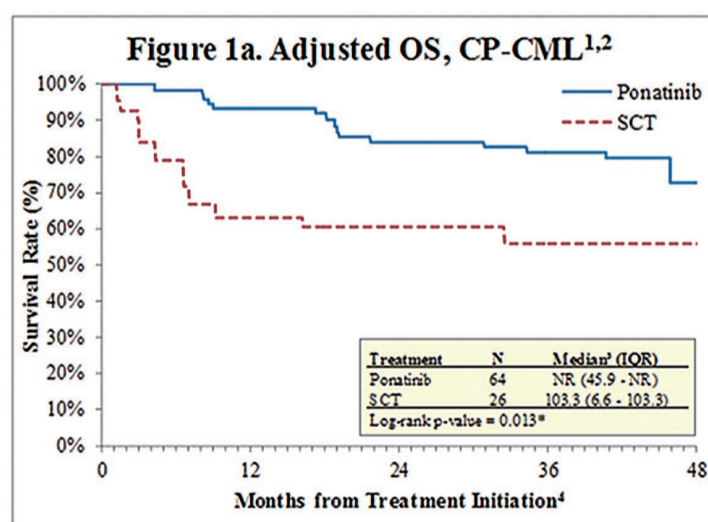
在 iCMLf 论坛上,来自印度迪帕·巴萨尔 (Deepak Basal) 教授和来自德国的米诺夫·萨托普 (Meinolf Suttrop) 教授就儿童慢粒的管理作了报告。儿童慢粒比较少见,也面临着比成人慢粒更多的问题。一个是服用 TKI 的剂量问题,涉及到随孩子的成长逐步增加药剂量。还有终生服药的依从性问题、患者的生长、青春期、将来的生育、副作用等问题都非常令人关注。

TKI 会导致患儿生长迟缓是已经证实的副作用。巴萨尔教授报告,尝试给予患者生长激素辅助治疗可以

使孩子的身高发育趋于正常,然而萨托普教授也报告了某些患者使用生长激素时会对 CML 有一定的加速。另据萨托普教授报告,在生长发育期接受 TKI 治疗四年以上的患儿的身高在统计上会偏离正常水平,有一位在 13 岁停药的小患者停药之后出现了弥补性的生长。而对于 14 岁以后确诊的患者,服用 TKI 对身高发育就没有明显的影响了。

⁹ 2015 ASH Abstract 480#, F. Nicolini 等。

¹⁰ 2015 ASH Abstract 138#, O. Ottmann 等。



*indicates p-value < 0.05. 时间单位: 月

左上: 慢粒慢性期

右上: 慢粒加速期

左下: 慢粒急变期

右下: Ph⁺ 急淋

—— 使用普纳替尼的患者的生存率曲线

- - - 移植患者的生存率曲线

检测新技术：数字 PCR

据报道，数字 PCR (Digital PCR, dPCR) 能够显示 bcr-abl/abl 的绝对数值，应当不存在偏差校准和标准化的要求，同时，dPCR 能够比实时定量 PCR (RT-qPCR 或 RQ-PCR) 达到更高的精确度和灵敏度。试验证明 dPCR 的检测水平能够低至 MR5 甚至 MR5.5，可以应用于更深的分子学反应相关的研究。¹¹

然而来自 ENEST1st 试验的另一项数据分析表明，

dPCR 测得的融合基因水平比 RQ-PCR 检测的结果要偏高，相较于现在的指南，可能会影响一部分患者的疗效评估，所以 dPCR 的应用应当是以细致的评估和与 RQ-PCR 的比较为前提的。¹²

检测新技术：新一代测序

根据意大利的一项报道，新一代测序技术能够帮助我们发现更少量的激酶区突变（能够检测到仅在 1% 细胞中存在的突变），在一部分 TKI 治疗中疗效不

佳或治疗失败但并未在传统的测序中发现基因突变的患者中发现了基因突变。意大利将有一项多中心研究“NEXT-IN-CML”正在就未来对慢粒患者进行常规性基因突变筛查进行前瞻性评估。¹³

与此同时，英国的学者则利用新一代测序，指导医生对 3 个月未达到早期分子学反应、无治疗反应或虽达到 CCyR 但未达到 MMR 的患者及早进行临床干预。¹⁴

非典型慢粒

非典型慢粒指的是费城染色体阴性的慢性粒细胞白血病，是慢粒的一种较为少见的类型，其患者在慢粒人群中的比例仅为 5%-10%。它与其他骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 如原发性骨髓纤维化 (PMF)、真性红细胞增多症 (PV)、原发性血小板增多症 (ET) 相类似，目前临床上主要使用 JAK2 抑制剂（如芦可替尼）、羟基脲、沙利度胺、脾切除及造血干细胞移植等方式进行对症治疗。¹⁵



¹¹ 2015 ASH Abstract 136#, A. Huang 等。

¹² 2015 ASH Abstract 135#, G. Franke 等。

¹³ 2015 ASH Abstract 346#, S. Soverini 等。

¹⁴ 2015 ASH Abstract 347#, A. Kizilors 等。

¹⁵ 2015 ASH, Educational Session, K. Dao.

最新政策解读

国家食药监局发布关于药品注册审评审批若干政策

2015 年 11 月 11 日，国家食品药品监督管理总局发布关于药品注册审评审批若干政策的公告（2015 年第 230 号文），提出了解决药品注册申请积压问题、提高药品审评审批质量和效率的十项措施。

这些措施分别是：一、提高仿制药审批标准；二、规范改良型新药的审评审批；三、优化临床试验申请的审评审批；四、实行同品种集中审评；五、允许申请人主动撤回不符合条件的药品注册申请；六、严格审查药品的安全性和有效性；七、加快临床急需等药品的审批；八、严惩临床试验数据造假行为；九、引

导申请人理性申报；十、规范药品注册复审工作。

其中对于仿制药，将按照与原研药质量和疗效一致的原则进行审批，需与原研药进行生物等效性研究并按国际通行技术要求开展临床试验。新申请的仿制药未达到质量和疗效一致性的，将不予批准；已经受理的，也需在 3 年之内进行相关的一致性评价。这就从政策的层面对仿制药的安全性进行了保障。

此外，防治艾滋病、恶性肿瘤、重大传染病和罕见病等疾病的创新药，儿童用药，老年人特有和多发疾病用药，列入国家科技重大专项和国家重点研发计划的

药品，使用先进技术、创新治疗手段、具有明显治疗优势的临床急需用药，转移到中国境内生产的创新药，申请人在欧盟、美国同步申请并获准开展药物临床试验的新药临床试验申请，或在中国境内用同一生产线生产并在欧盟、美国同步申请上市且已通过其药品审批机构现场检查的药品，临床急需且专利到期前 3 年的药品临床试验申请和专利到期前 1 年的药品，均列入了可以加速审批的药品范围。

 北京新阳光慈善基金会
New Sunshine Charity Foundation

关注我们

新浪微博：北京新阳光慈善基金会
公众微信：北京新阳光慈善基金会

支持我们

捐款账号：0200 0809 0920 0122 968
开户行：中国工商银行北京翠微路支行
户名：北京新阳光慈善基金会



扫描二维码
关注新阳光
官方微信



登录支付宝客户端
扫描二维码
直接为新阳光捐款