

## 第 1 集

### **Bhat 博士:**

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Seema Bhat 博士。

### **Abramson 博士:**

我是 Jeremy Abramson 博士。

### **Bhat 博士:**

Abramson 博士，我们首先来回顾一下指南推荐的针对使用共价 BTK 抑制剂后病情进展的 CLL/SLL 和套细胞淋巴瘤患者的治疗方法。

### **Abramson 博士:**

好的。作为背景介绍，我认为了解初始治疗方案非常重要，通常，CLL/SLL 的标准初始治疗是使用共价 BTK 抑制剂，一般是作为持续疗法给药的泽布替尼 (Zanubrutinib) 或阿卡替尼 (Acalabrutinib)，或使用维奈托克 (Venetoclax) 和奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 进行限时治疗，在没有进展或不耐受的情况下持续一年。套细胞淋巴瘤的标准初始治疗历来是化学免疫疗法，然后在首次复发时使用共价 BTK 抑制剂，但根据 TRIANGLE 试验，共价 BTK 抑制剂正越来越多地被纳入一线治疗。

因此，当我们考虑 CLL 患者复发时的治疗时，实际上要看他们接受了哪种初始治疗。如果他们接受了共价 BTK 抑制剂治疗，并且是由于不耐受而非进展停止了这种治疗，那么我们通常会改用另一种耐受性更好的共价 BTK 抑制剂。如果患者正在持续接受 BTK 抑制剂治疗并且在这种治疗中出现进展，那么我们通常会改用维奈托克 (Venetoclax) 和奥妥珠单抗 (Obinutuzumab)。

对于正在接受维奈托克 (Venetoclax) 和奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 治疗或者此后不久出现进展的患者，我们通常会改用共价 BTK 抑制剂。但是，如果患者在接受维奈托克 (Venetoclax)/奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 治疗后初始缓解期延长，我们就可以继续使用这种疗法。目前最大的挑战是那些尽管接受了维奈托克 (Venetoclax)/奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 和共价 BTK 抑制剂治疗，但病情仍有进展的患者。但对于这些患者，我们实

际上有几个可用的选择，主要是吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib)、非共价 BTK 抑制剂或利基迈仑赛 (Lisocabtagene maraleucel, 一种 CAR T 细胞疗法)。

对于复发性套细胞淋巴瘤患者，同样，如果他们因非进展原因停用共价 BTK 抑制剂，我们会尝试替代 BTK 抑制剂。但是，如果患者在服用 BTK 抑制剂后病情仍有进展，这意味着他们对 BTK 抑制剂具有难治性，那么我们目前可用的治疗方案包括非共价 BTK 抑制剂吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 或两种现有 CAR T 细胞疗法中的一种，即 brexucabtagene autoleucel 或利基迈仑赛 (Lisocabtagene maraleucel)。

### **Bhat 博士:**

很棒的概述。我们确实看到一些之前曾接受过化学免疫疗法或新疗法治疗的复发/难治性 CLL 患者。靶向抑制剂，包括 BTK 抑制剂或维奈托克 (Venetoclax)，不仅改变了一线 CLL 的治疗格局，也改变了复发治疗的格局。病情进展时的治疗选择很大程度上取决于之前的治疗方法。虽然这两类靶向药物对复发/难治性 CLL 都有效，但应考虑潜在的副作用和费用问题。对于复发性疾病，这些疗法的选择和排序应包括患者的偏好，就像在一线治疗中一样，同时也要考虑患者的共病情况。

接受共价 BTK 抑制剂出现的疾病进展主要是由于存在 BTK 突变，因此请务必记住其他共价 BTK 抑制剂不起作用。维奈托克 (Venetoclax) 与抗 CD20 单克隆抗体联合使用绝对是正确的选择，但考虑到 ASH 2024 上公布的 BRUIN CLL-321 研究结果，也可以考虑使用非共价 BTK 抑制剂吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib)。

其他固定疗程疗法正在测试中。我们正在进行 VenR +/- 吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 研究 (BRUIN CLL-322)。然后，另一种非共价 BTK 抑制剂 nemtabrutinib (BELLWAVE-010) 也有类似的研究。

因此，我们从现有数据中得知，携带 TP53 突变或 17P 缺失的 CLL 患者接受共价 BTK 抑制剂持续治疗效果更好。但是，当他们在接受共价 BTK 抑制剂后出现病情进展时，我们获批的治疗方法是维奈托克 (Venetoclax) 加抗 CD20 单克隆抗体。但根据 BRUIN CLL-321 研究的数

据，我们甚至可以考虑非共价 BTK 抑制剂。但同样，这仍然是一个正在积极研究的领域，希望我们将来能为这些具有高危特征的患者提供更好的治疗方法。

**Abramson 博士：**

是的，我同意 Bhat 博士的观点。当我们在初次诊断时接触 TP53 突变 CLL 患者时，我通常会倾向于使用持续 BTK 抑制剂，因为这些患者在停用限时维奈托克 (Venetoclax)/奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 后可能会出现进展。不过，话虽如此，使用维奈托克 (Venetoclax)/奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 的 TP53 突变患者的无进展生存期实际上相当不错，只是不如 TP53 野生型患者好。因此，我仍然会与患者沟通，如果他们更喜欢限时治疗，那么维奈托克 (Venetoclax)/奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 对他们来说是完全合适的治疗方法，但需要理解的是，他们在病情进展时可能需要使用共价 BTK 抑制剂。

**Bhat 博士：**

嗯，这是对指南推荐的针对使用共价 BTK 抑制剂后病情进展的 CLL/SLL 和套细胞淋巴瘤患者治疗方法进行的一次很好的回顾。感谢收听。

**第 2 集**

**Bhat 博士：**

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Seema Bhat 博士。

**Abramson 博士：**

我是 Jeremy Abramson 博士。

**Bhat 博士：**

Abramson 博士，我们现在来聊聊推动了目前接受三线治疗的 CLL/SLL 和套细胞淋巴瘤患者指南的临床试验证据。您可以从套细胞淋巴瘤开始，然后我会回顾 CLL。

**Abramson 博士：**

好的。对于复发性套细胞淋巴瘤患者，我们现在在三线治疗环境中拥有非常有吸引力的选择。我们有非共价 BTK 抑制剂吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib)，它是在 BRUIN 试验的基础上获得 FDA 批准的。BRUIN 试验入组了 90 例复发性套细胞淋巴瘤患者，所有患者都曾接受过共价 BTK 抑制剂治疗，其中大多数患者对这种治疗具有难治性。这些都是接受过大量既往治疗的患者，他们接受的中位既往治疗为三线治疗，尽管如此，总体缓解率为 58%，完全缓解率为 20%。在一些患者中，这些缓解可能是持久性的，中位缓解持续时间接近 2 年，整个人群的中位无进展生存期为 7 个月。

除了非共价 BTK 抑制剂外，我们还有两种获批的 CAR T 细胞疗法适用于这种情境。它们是 brexu-cel 和 liso-cel。Brexu-cel 最初是在 ZUMA-2 试验的基础上获得批准的，这项试验入组了 68 例既往接受过共价 BTK 抑制剂治疗的患者。这些患者接受的中位既往治疗同样为三线治疗，总体和完全缓解率分别为 93% 和 67%，非常高。这些缓解可能是持久性的，中位缓解持续时间为 28 个月，整个治疗人群的中位无进展生存期为 26 个月。

现在，重要的是，brexu-cel 与细胞因子释放综合征和神经系统副作用的高发生率相关，15% 的患者会出现严重 CRS，31% 的患者会出现严重神经系统毒性，在为我们的患者选择治疗时需考虑这一点。

第二种 CAR T 细胞疗法是 liso-cel，它是在 TRANSCEND 套细胞淋巴瘤研究的基础上获得批准的。这项研究入组了 88 例患者，同样，几乎所有患者都曾接受过共价 BTK 抑制剂治疗。这些患者接受的中位既往治疗同样为三线治疗。总体缓解率为 83%，CR 率为 72%。这项研究的中位缓解持续时间为 16 个月，中位无进展生存期为 15 个月。PFS 中的缓解持续时间似乎比 brexu-cel 的 ZUMA-2 研究报告的稍短，但由于患者群体存在差异，因此很难判断这是否是 CAR T 细胞本身的结果。

最确定的一件点是 liso-cel 的耐受性更好，细胞因子释放综合征和神经系统副作用的发生率更低。liso-cel 的严重 CRS 发生率仅为 1%，严重神经毒性仅发生在 9% 的患者中。

因此，这些是我们必须支持吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib)、brexu-cel 和 liso-cel 作为共价 BTK 抑制剂后的三线或后续治疗的三条证据。

Bhat 博士，您能给我们讲讲 CLL 吗？

**Bhat 博士：**

好的，三线疗法中的 CLL 患者通常是双重难治性患者，这意味着他们在接受共价 BTK 抑制剂和 BCL-2 抑制剂维奈托克 (Venetoclax) 后病情有所进展。我们目前有两种 FDA 批准的药物用于这些患者。第一种是吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib)，它是一种非共价 BTK 抑制剂。它被加速批准用于治疗至少接受过两种既往治疗（包括 BTK 抑制剂和 BCL-2 抑制剂）的 CLL 或 SLL 患者。这项批准基于 BRUIN 1/2 期试验。在这项研究中，既往接受过共价 BTK 抑制剂患者的总体缓解率超过 80%，既往未接受过维奈托克 (Venetoclax) 患者的总体缓解率略高。

与既往接受过维奈托克 (Venetoclax) 治疗的患者相比，未接受过维奈托克 (Venetoclax) 治疗患者的无进展生存期也更长。就安全性而言，吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 的耐受性非常好。关注的副作用（如高血压）的发生率很低。3.5% 的患者报告有高血压，1.4% 的患者出现心房颤动和扑动。

FDA 还加速批准了 liso-cel 用于类似的 CLL/SLL 患者群体。这是一种 CD19 定向 CAR T 细胞疗法，其批准基于 1/2 期 TRANSCEND CLL-004 研究。这项研究中的 CR 率为 20%，并且在 CR 患者中，缓解是持久性的。

好的，以上就是我们今天讨论的全部内容。感谢您精彩的讨论，Abramso 博士。感谢听众的收听。

**第 3 集**

**Abramson 博士：**

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Jeremy Abramson 博士。

**Bhat 博士：**

我是 Seema Bhat 博士。

**Abramson 博士:**

让我们从一名 CLL 患者的案例开始今天的讨论。这是我诊所的一个案例。这名 76 岁女性在 4 年前接受了维奈托克 (Venetoclax) 和奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 作为 CLL 的初始治疗。她当时的 CLL 有 13q 缺失和 12 号染色体三体，二代测序未显示存在 TP53 突变。

她接受了维奈托克 (Venetoclax)/奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 治疗，获得完全缓解，并持续了几年。但 3 年后，她病情复发，并再次出现症状性贫血，需要治疗。当时，她仍然有 13q 缺失和 12 号染色体三体，重复二代测序实际上显示了低水平的 TP53 突变。当时，我给她用了单药泽布替尼 (Zanubrutinib) 进行治疗。

她获得了部分缓解，但治疗 1 年后仍出现疾病进展的迹象。我当时重新进行了二代测序，其结果显示出更高水平的 TP53 突变，同时还显示有 BTK 半胱氨酸 481 突变。此时，她总体感觉良好，尽管她出现了进行性贫血和血小板减少症，但她的 ECOG 体能状态为 1，器官功能良好。

**Bhat 博士:**

Abramson 博士，根据定义，这位患者患有双重难治性 CLL，因为患者之前接受过维奈托克 (Venetoclax) 以及共价 BTK 抑制剂治疗，现在病情有所进展，并且出现了 BTK 突变。我们目前有两种 FDA 批准的用于此类患者的三线疗法，即吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 和 liso-cel。吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 是一种非共价 BTK 抑制剂，可抑制野生型和 C481 突变型 BTK。它对共价抑制剂产生的 BTK 突变有效，并且作为一种选择性抑制剂，它的安全性非常好。

FDA 加速批准吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 用于治疗接受过两种或两种以上既往治疗（包括 BTK 抑制剂和 BCL-2 抑制剂）的 CLL 或 SLL 患者，这项批准是基于 BRUIN 1/2 期研究的结果，其中包括 CLL 和 SLL 队列的 247 例既往接受过共价 BTK 抑制剂治疗的患者。在这项研究中，双重难治性患者的总体缓解率为 72%，中位无进展生存期为 19.4 个月。治疗是安全的，副作用与 BTK 类药物的预期一致，有可见瘀伤和一些腹泻。值得注意的是，心脏事件发生率很低，停药率也很低。

Liso-cel 也获得 FDA 批准用于类似的双重难治性人群。它是第一个也是唯一一个可用于 CLL 或 SLL 患者的嵌合抗原受体或 CAR T 细胞疗法。加速批准是基于 TRANSCEND CLL-004 试验。这项试验还包括患有双重难治性疾病的患者。缓解率为 45%，完全缓解率为 20%，完全缓解患者具有无进展持久性缓解。在大多数患者中观察到细胞因子释放综合征的副作用，近一半患者出现神经毒性，几乎全部痊愈。

那么，我们该如何在这两种治疗方法中做出选择呢？一个重要的考虑因素是安全性。尽管像其他 BTK 抑制剂一样治疗是持续性的，但吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 的耐受性相当好，且易于给药。另一方面，CAR T 细胞疗法与细胞因子释放综合征和神经毒性相关，因此应在专门的中心进行。患者还必须足够健康，以接受 CAR T 细胞疗法所需的淋巴细胞清除。

其他需要考虑的因素包括疾病负担和 CAR T 细胞制造所需的时间。对于病情进展迅速、制造 CAR 的时间有限的患者，吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 可能是更好的选择。需要考虑的患者因素包括护理人员支持、交通和保险范围。

因此，总的来说，对于像您刚才提到的双重难治性患者，吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 和 liso-cel 都是有效的治疗方法。治疗选择应同时考虑临床和患者的特定因素。

**Abramson 博士：**

是的，我同意。我认为这种情况下的一个关键点是疾病会随着时间推移而发生克隆进化，如果患者在初始治疗后病情进展，我认为重做 FISH 以及二代测序总是有帮助的，因为患者可能会具有高风险变化，例如 17p 缺失或 TP53 突变。对于接受共价 BTK 抑制剂治疗或治疗后病情进展的患者，我们还会寻找 BTK 抑制剂抗性突变，例如该患者在治疗中获得的 BTK 半胱氨酸 481 突变。

在众多治疗选择中进行决策时，我完全认同刚才的讨论。我还想补充的是，如果我的患者更喜欢 CAR T 细胞治疗方案，例如 liso-cel，但他们的疾病进展迅速或需要在给予 CAR T 细胞之前控制疾病，那么我会考虑使用吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 作为过渡疗法，帮助在他们接受 liso-cel 输注过程中控制和减少疾病。

好了，我们的时间到了。希望这个简要的病例回顾对您有所帮助。非常感谢您的收听。

## 第 4 集

### **Bhat 博士：**

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Seema Bhat 博士。

### **Abramson 博士：**

我是 Jeremy Abramson 博士。

### **Bhat 博士：**

在这次简短的讨论中，我们将向您介绍一些可能改变 CLL SLL 和套细胞淋巴瘤指南的最新数据。

Abramson 博士，您能告诉我们最新数据吗？您对哪些试验感到特别期待？

### **Abramson 博士：**

嗯，目前有很多令人期待的非共价 BTK 抑制剂试验正在进行中，这些试验针对的是既往未经治和复发性难治性 CLL 患者。例如，对于未经治患者，我们有几个吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 的随机对照替代治疗试验。有一项名为 BRUIN CLL-313 的研究比较了吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 与苯达莫司汀 (Bendamustine) /利妥昔单抗 (Rituximab)，还有一项 BRUIN CLL-314 研究比较了吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 与共价 BTK 抑制剂伊布替尼 (Ibrutinib)。

对于复发性或难治性 CLL 患者，我们实际上也有几项随机试验。有一项名为 BRUIN CLL-321 的试验，比较了吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 与经销商选择的艾代拉里斯 (Idelalisib)/利妥昔单抗 (Rituximab) 或 BR。然后是 BRUIN CLL-322 研究，这项研究正在评估与单独接受维奈托克 (Venetoclax)/利妥昔单抗 (Rituximab) 的患者相比，在维奈托克 (Venetoclax)/利妥昔单抗 (Rituximab) 中加入吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 的疗效。我们确实看到了我提到的研究 BRUIN CLL-321 的初步数据，这项研究将吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 与艾代拉里斯

(Idelalisib)/利妥昔单抗 (Rituximab) 或 BR 进行了比较。不出所料，最近在圣地亚哥举行的 ASH 年会上公布的这一数据显示，吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 组优于艾代拉里斯 (Idelalisib)/利妥昔单抗 (Rituximab) 或 BR。具体来说，吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 的中位无进展生存期为 14 个月，而艾代拉里斯 (Idelalisib)/利妥昔单抗 (Rituximab) 或 BR 仅为 8.7 个月。此外，吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 的中位无事件生存期为 14.1 个月，而艾代拉里斯 (Idelalisib)/利妥昔单抗 (Rituximab) 或 BR 为 7.6 个月。

此外，我们还有另一种非共价 BTK 抑制剂 nemtabrutinib 的数据。目前有几项针对未经治或复发性难治性 CLL 患者的 nemtabrutinib 研究正在进行中。对于未经治 CLL，我们有 BELLWAVE-011 研究比较了 nemtabrutinib 与伊布替尼 (Ibrutinib) 或阿卡替尼 (Acalabrutinib)。

对于既往未经治且无 TP53 突变的患者，还有一项研究 (BELLWAVE-008) 对 nemtabrutinib 与化学免疫疗法进行了比较，化学免疫疗法为 FCR 或 BR，具体取决于治疗研究者的选择。然后，对于复发性疾病患者，我们有一项研究 (BELLWAVE-010)，对 nemtabrutinib 加维奈托克 (Venetoclax) 与维奈托克 (Venetoclax)/利妥昔单抗 (Rituximab) 进行了比较。

我们确实有一些来自 BELLWAVE-001 研究的初始数据，这项研究正在观察接受 nemtabrutinib 单药治疗的复发性 CLL 患者，无论有无半胱氨酸 481 BTK 突变。在所有患者中，我们看到总体缓解率为 56%，中位缓解持续时间为 26 个月。

如果将注意力转向套细胞淋巴瘤，我们也有一些正在进行的 2 期和 3 期非共价 BTK 抑制剂试验。有一项 3 期 BRUIN MCL-321 研究，比较了吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 与研究者选择的共价 BTK 抑制剂，即伊布替尼 (Ibrutinib)、阿卡替尼 (Acalabrutinib) 或泽布替尼 (Zanubrutinib)。

此外，对于复发性套细胞淋巴瘤患者，有一项吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 联合维奈托克 (Venetoclax) 的研究、一项吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 联合 brexu-cel 的研究，最后，还有一项吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 联合双特异性抗体格菲妥单抗 (Glofitamab) 的研究。对于既往未经治的中低风险患者，还有一项正在进行的关于吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 联合利

妥昔单抗 (Rituximab) 的研究。因此，有许多正在进行的非共价 BTK 抑制剂治疗 CLL 和套细胞淋巴瘤的试验，前景令人期待。

**Bhat 博士：**

这些都是非常令人期待的研究。对于 CLL 领域而言，一个共同的趋势是治疗正朝着固定疗程疗法的方向发展。AMPLIFY 研究的数据在 ASH 2024 上进行了公布。这是一项 3 期试验，比较了阿卡替尼 (Acalabrutinib) 加维奈托克 (Venetoclax) 联合或不联合奥妥珠单抗 (Obinutuzumab) 与化学免疫疗法在一线治疗环境中对无 17p 缺失或 TP53 突变的适合患者的疗效。基于这项研究，我们可能很快就会看到美国批准的首个全口服固定疗程疗法。

泽布替尼 (Zanubrutinib) 联合 sonrotoclax 同样展现出良好的疗效，吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 正在一线治疗领域进行评估，并且在 PVO 研究中取得了令人瞩目的结果。在复发情况下，根据您刚刚讨论的 BRUIN CLL-321 研究，我们可能会看到吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 会转向二线治疗。因此，这些是来自 ASH 2024 的一些具有实践意义的研究，就未来而言，正如您所说，同样令人期待。看到 EPCORE CLL-1 试验中艾可瑞妥单抗 (Epcoritamab, 一种双特异性抗体) 的数据，我深受鼓舞。难治性患者的 CR 率非常令人印象深刻，这些在所有高风险组中都可以看到。这项研究实际上是在计划将维奈托克 (Venetoclax) 与吡托布鲁替尼 (Pirtobrutinib) 进行一些令人兴奋的组合。

BTK 降解剂是一个新兴类别。来自两种 BTK 降解剂的试验结果显示缓解率超过 75%，并且值得注意的是，心房颤动率非常低。

我们今天的讨论就到这里。我希望我们能给大家带来一些思考，感谢您的收听。