

受新型冠状病毒肺炎疫情影响，作为全球肿瘤领域的年度盛会，今年的美国临床肿瘤学会(ASCO)年会改为线上模式，于2020年5月29日顺利召开。2020 ASCO共公布了2215项研究摘要，其中有哪些值得关注的亮点？大医编将以专题的形式，定期推送，带大家一览为快！

淋巴瘤专题-泽布替尼

前言

5月13日，美国临床肿瘤学会(ASCO®)2020年年会在线公布研究摘要，其中，在淋巴瘤治疗领域，我国自主创新药企百济神州研发的新型BTK小分子抑制剂泽布替尼的收获颇丰，多个相关临床研究被收录在内，吸引诸多关注。

在此前的研究中，泽布替尼已在慢性淋巴细胞白血病(CLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、华氏巨球蛋白血症(WM)等淋巴瘤患者中显现出可观的疗效。泽布替尼已于2019年11月获得美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准用于治疗既往接受过至少一项疗法的MCL成年患者。今年6月3日，又获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准，用于治疗既往至少接受过一种疗法的成年套细胞淋巴瘤(MCL)患者、既往至少接受过一种疗法的成年慢性淋巴细胞白血病(CLL)／小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)患者两项适应症。

现将ASCO 2020相关摘要中泽布替尼最新临床数据报道如下。

以快速实现 MRD 为导向的治疗策略——泽布替尼联合阿托珠单抗/维奈托克治疗 CLL 的多中心研究

Initial results of a multicenter, investigator initiated study of MRD driven time limited therapy with zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax

First Author: Jacob Drobnyk Soumerai, Massachusetts General Hospital Cancer Center; Harvard Medical School, Boston, MA

背景：

维奈托克（Ven）-阿托珠单抗（O）被批准用于慢性淋巴细胞性白血病（CLL）治疗，可达到多次无法检测到的微小残留病变（uMRD; Fischer NEJM 2019）的疗效。Ven-依鲁替尼与频繁 uMRD 具有协同作用，但在 33-48% 的患者中会出现 >3 级的中性粒细胞减少症（pts; Tam ASH 2019; Jain NEJM 2019）。泽布替尼（B）是一种高度特异性的 BTK（布鲁顿酪氨酸激酶）抑制剂，已被证实在淋巴组织中可达到 100% 占有率，因此与 OVen 联合使用可能使患者获益。我们假设使用 MRD 导向的 BOVen（泽布替尼+ 阿托珠单抗+ 维奈托克）治疗（tx）将实现频繁 uMRD 和持久的缓解。

方法：

该多中心、2 期试验（NCT03824483）中，入组标准为既往未经治疗、符合 iwCLL 治疗指征的 CLL 患者，ECOG PS 评分 < 2 ，ANC >1 、PLT >75 （如果由于 CLL，则 ANC >0 、PLT >20 ）。BOVen 给药周期为 28 天：从第 1 天开始按照 160 mg PO BID 的方式给予泽布替尼（B）；第 1 天或者第 1 个周期的第 1，2，8，15 天，第 2-8 个周期的第 1 天给予阿托珠单抗 1000 mg IV；第 3 个周期的第 1 天开始使用维奈托克（目标 400 mg QD）。治疗持续时间由预定的 uMRD 终点确定（治疗至少 8 个周期）。从第 7 个周期的第 1 天开始，每 2 个周期经外周血（PB;流式细胞仪，灵敏度.1024）评估 MRD。一旦评估为外周血 uMRD 并在骨髓（BM）中得到验证，将继续治疗 2 个周期。根据 CTCAE v5 标准评估不良事件（AE）。使用 Kaplan-Meier 方法估算达到 uMRD（主要终点）的中位时间。

结果：

该研究累积共纳入 39 例患者（3-10 / 19）：平均年龄 59 岁（23- 73），男女比例 3:1，CLL IPI >4 有 26/39（67%），IGHV 未突变有 28/39（72%），17p del / TP53 突变有 4 / 39（10%），所有患者的毒性均可评估，37 例可评估疗效。在 8 个月随访期间（3-10 月），有 25/37（68%）的患者达到了 PB uMRD；达到 PB uMRD 的中位时间为 6 个月（4-8+）。另外 8/37（22%）患者的 PB MRD $\leq 0.1\%$ 。在 25 例 PB uMRD 中，有 19 例达到 BM uMRD，其中 10/19 在继续治疗 2 个周期治疗后终止治疗；3 例 BM MRD（全部为 $<0.02\%$ ）；3 例待确定。

最常见的治疗相关不良事件是中性粒细胞减少症（49%）、输液相关反应（41%）、紫癜（39%）和腹泻（39%）。发生率 $\geq 5\%$ 的 >3 级不良事件有：中性粒细胞减少症（13%）、血小板减少症（5%）、皮疹（5%）和肺炎（5%）。在第1周期的第1天有TLS高危风险的17例患者中，Ven开始给药后，2个周期的BO给药将15例患者的TLS风险降低至低/中风险（88%）。

结论：

BOVen具有良好的耐受性，可实现快速的uMRD：在有限的随访数据中，仅有68%的PB uMRD和51%的BM uMRD（报告结果时将持续更新）。到目前为止，已有10例（27%）终止治疗。

原文摘要：

Abstract

Background: Venetoclax (Ven)-obinutuzumab (O) is approved for chronic lymphocytic leukemia (CLL) achieving frequent undetectable minimum residual disease (uMRD; Fischer NEJM 2019). Ven-Ibrutinib is synergistic with frequent uMRD but with grade .3 neutropenia in 33-48% patients (pts; Tam ASH 2019; Jain NEJM 2019). Zanubrutinib (B) is a highly specific BTK inhibitor that demonstrated 100% occupancy in lymphoid tissues, so may be preferred to combine with OVen. We hypothesize that

treatment (tx) with BOVen using an MRD driven discontinuation strategy will achieve frequent uMRD and durable responses.

Methods: In this multicenter, investigator initiated phase 2 trial (NCT03824483), eligible pts had previously untreated CLL requiring tx per iwCLL, ECOG PS ≤ 2 , ANC $\geq .1$, PLT $\geq .75$ (ANC $\geq .0$, PLT $\geq .20$ if due to CLL). BOVen was administered in 28D cycles: B 160 mg PO BID starting D1; O 1000 mg IV D1 or split D1-2, 8, 15 of C1, D1 of C2-8; Ven ramp up initiated C3D1 (target 400 mg QD). Tx duration was determined by a prespecified uMRD endpoint (min 8 cycles). MRD was assessed in peripheral blood (PB; flow cytometry, sensitivity $\leq .1024$) starting C7D1 then every 2 cycles. Once PB uMRD was determined and confirmed in bone marrow (BM), tx continued 2 additional cycles. Adverse events (AE) were assessed per CTCAE v5. Median (med) time to uMRD (primary endpoint) was estimated using the Kaplan- Meier method

Results: The study accrued 39 pts (3-10/19): med age 59 years (23- 73), 3:1 male, CLL IPI ≤ 4 26/39 (67%), unmutated IGHV 28/39 (72%), 17p del/TP53 mutated 4/39 (10%), all pts were evaluable for toxicity with 37 evaluable for efficacy. At a med follow up of 8 months (mo; 3-10), 25/37 (68%) pts achieved PB uMRD. Med time to PB uMRD is 6 mo (4-8+). Another 8/37 (22%) had PB MRD $\leq .0.1\%$. Of 25 with PB uMRD, 19 had BM uMRD with 10/19 completing 2 additional cycles and discontinued; 3 had

BM MRD (all ,0.02%); 3 pending. The most common tx emergent AEs were neutropenia (49%), infusion related reaction (41%), bruising (39%), and diarrhea (39%). Grade 3 AEs in 5% pts were neutropenia (13%), thrombocytopenia (5%), rash (5%), and pneumonia (5%). Of 17 pts at high risk for TLS on C1D1, 2 cycles of BO reduced TLS risk to low/medium at Ven initiation in 15 (88%). No pts had laboratory/clinical TLS (Howard).

Conclusions: BOVen is well tolerated and achieves rapid uMRD: currently 68% PB uMRD and 51% BM uMRD with limited follow up (to be updated on presentation). Ten (27%) have discontinued treatment thus far. The value of MRD directed treatment duration will be evaluated with continued follow up. Clinical trial information: NCT03824483. Research Sponsor: BeiGene; Genentech/Roche, Other Foundation, Lymphoma Research Fund (Andrew Zelenetz)).