



江苏省人民医院  
JIANGSU PROVINCE HOSPITAL

南京医科大学第一附属医院  
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL WITH NANJING MEDICAL UNIVERSITY

# CLL/SLL的治疗进展

南京医科大学第一附属医院（江苏省人民医院）

南京医科大学血液研究重点实验室

李建勇

2018年3月31日 北京

# 目 录



江苏省人民医院  
JIANGSU PROVINCE HOSPITAL  
南京医科大学第一附属医院  
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF NANJING MEDICAL UNIVERSITY

## CLL基因突变与治疗预后评估进展

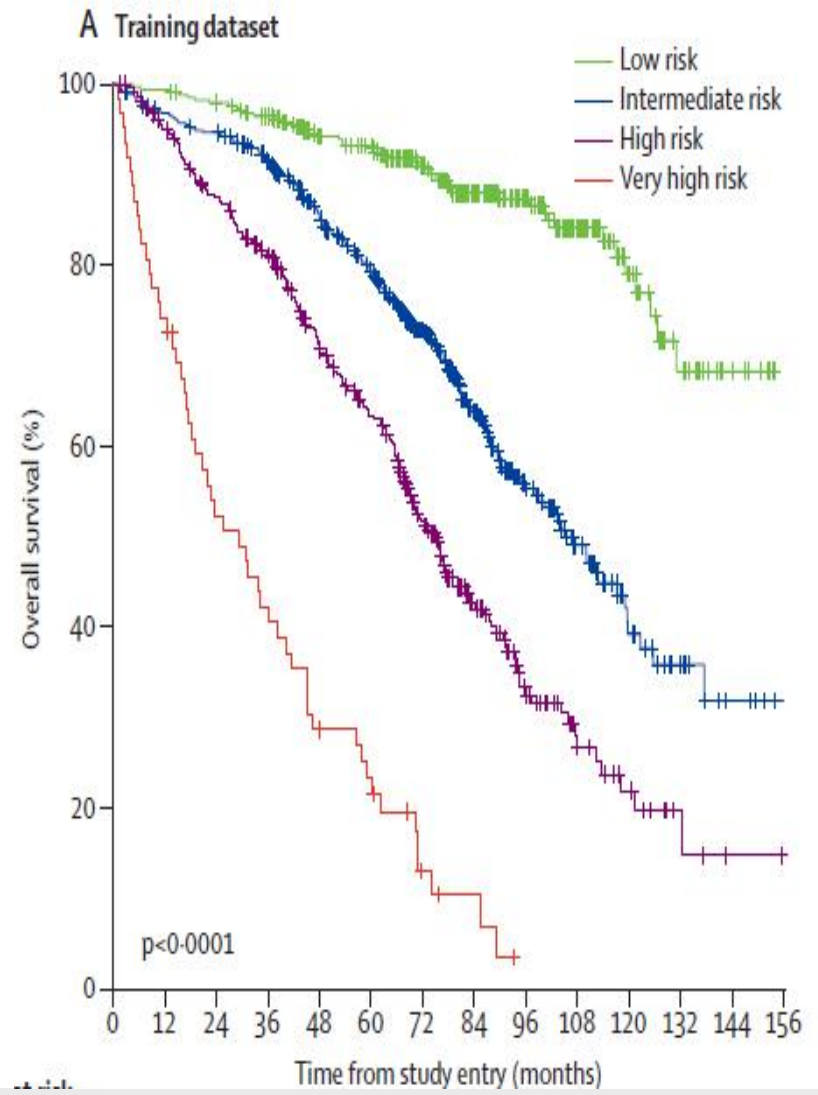
## 优化CLL治疗选择与未来

## CLL疗效评估


# CLL-IPI预后模型-TP53/IGHV预后因素最为显著

	Overall survival events	Adverse factor	Regression coefficient	Hazard ratio (95% CI)	p value	Assigned risk score
Training dataset (n=1214)						
TP53 status	..	Deleted or mutated	1.434	4.2 (3.2-5.5)	<0.0001	4
IGHV mutational status	..	Unmutated	0.950	2.6 (2.1-3.2)	<0.0001	2
$\beta_2$ -microglobulin concentration	..	>3.5 mg/L	0.678	2.0 (1.6-2.4)	<0.0001	2
Clinical stage	..	Rai I-VI or Binet B-C	0.464	1.6 (1.3-1.9)	<0.0001	1
Age	..	>65 years	0.555	1.7 (1.4-2.1)	<0.0001	1

	CLL-IPI risk score	Patients	Median overall survival (months [95% CI])	5-year overall survival (95% CI)
Training dataset				
Low	0-1	341 (28%)	NR	93.2% (90.5-96.0)
Intermediate	2-3	474 (39%)	105 (96-119)	79.3% (75.5-83.2)
High	4-6	337 (28%)	75 (68-82)	63.3% (57.9-68.8)
Very high	7-10	62 (5%)	29 (18-40)	23.3% (12.5-34.1)

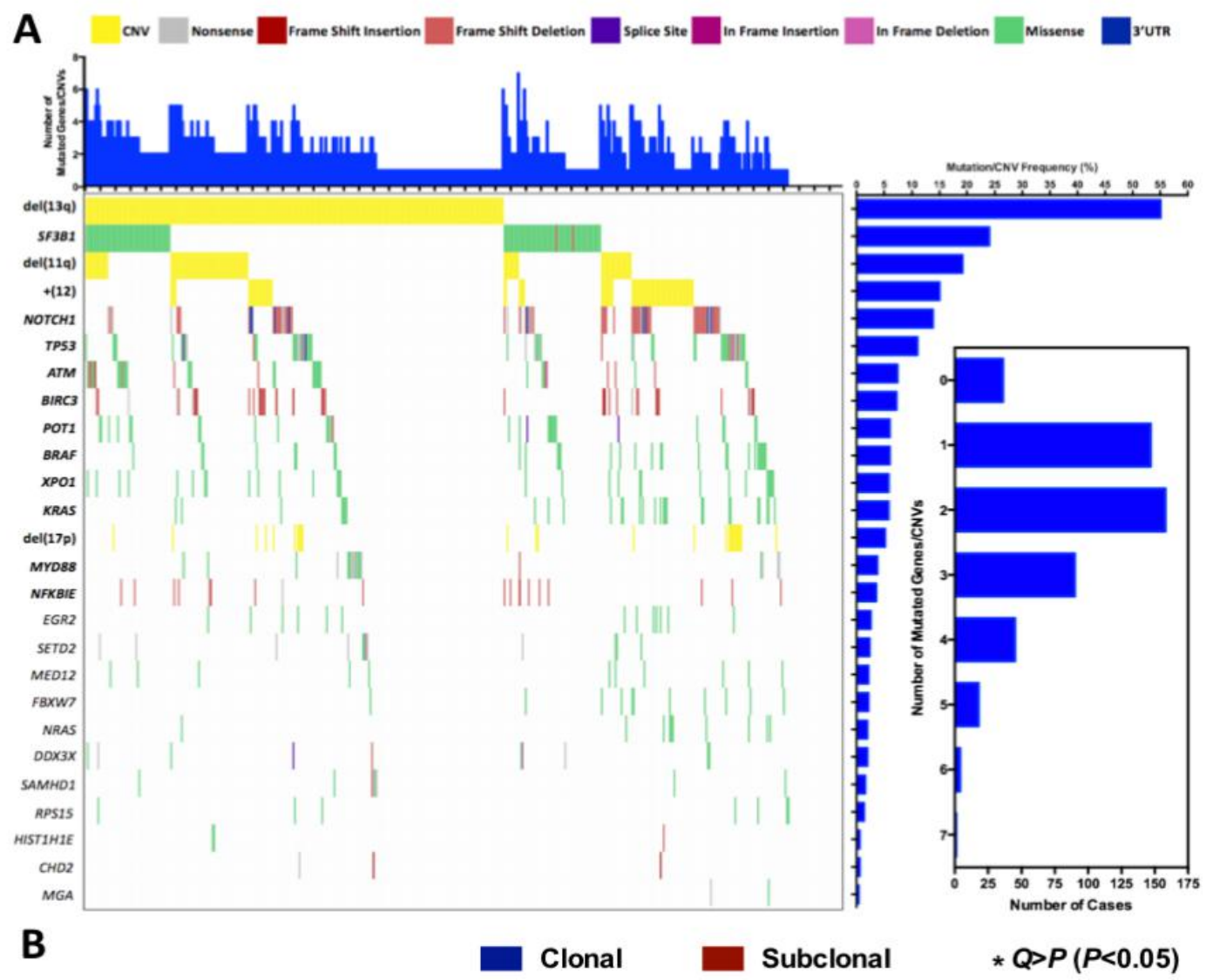


# 在初治和复发CLL患者中常见突变发生率及预后

预后 变差	突变	诊断时期 发生率	初治时期 发生率	复发阶段 发生率	备注
	Del 13q14	CLL患者中发生率约为25%			<ul style="list-style-type: none"> <li>预后好，疾病进展&lt;1%/年，生存期较正常人群略低</li> </ul>
	Del 11q22-23, ATM	<10%	≈20%	30%	<ul style="list-style-type: none"> <li>识别中等疾病风险患者（40%患者在第10年存活）；</li> <li>生存期较正常人群低50%；</li> <li>如“观察等待”短时间内疾病进展、CIT治疗迅速复发</li> </ul>
	SF3B1 和 NOTCH1	10%-15%	—	≈20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>（除外ibrutinib等新药治疗）</li> </ul>
	Del 17p/TP53突变	4%-8%	10%	30%-40% ( RT ) 50%-60%	<ul style="list-style-type: none"> <li>TP53异常可在整个疾病进程中出现</li> <li>存在TP53患者OS：3-5年，生存期较正常人群低70%</li> <li>如“观察等待”短时间内疾病进展、CIT治疗通常失败</li> </ul>

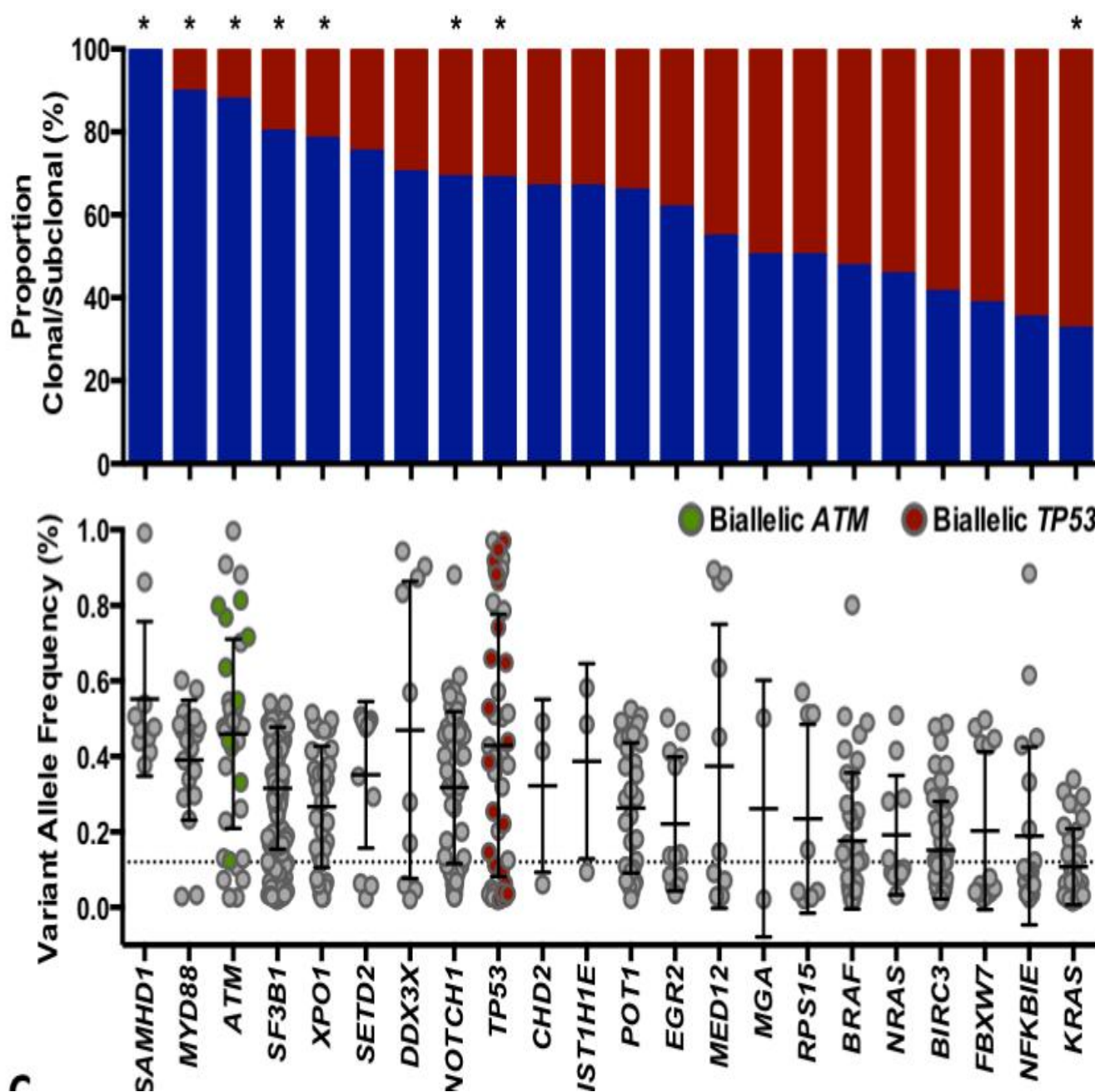
**高危预后比例随病情进展增高  
需要在治疗的各个时间点检测高危预后指标**

# LRF CLL4试验(FC vs F vs ChI)患者22个基因突变(NGS)及预后



499例608个突变(中位=1.22, 每个患者min/max = 0/7), 93%患者 $\geq 1$ 个突变或拷贝数改变(CNA)

11/22基因: 3% (NFKBIE)-25% (SF3B1)

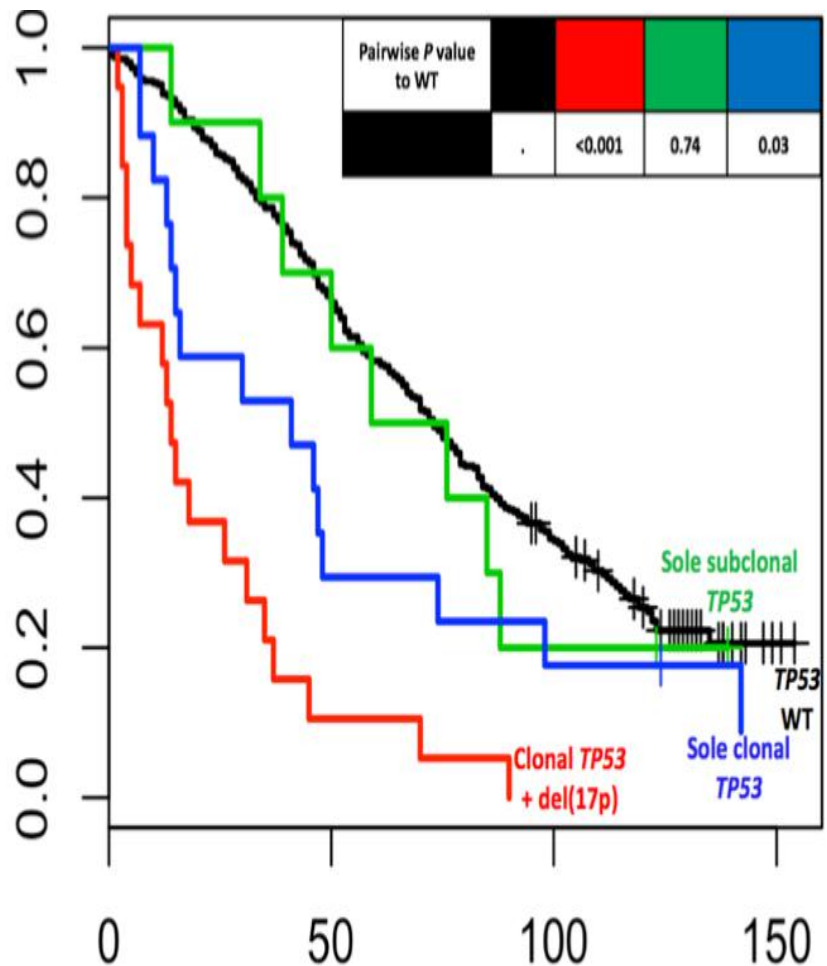


SAMHD1突变  
克隆性，

KRAS突变亚克  
隆，

ATM、MYD88、  
NOTCH1、  
SF3B1、TP53、  
XPO1大多克隆  
性

Survival Probability



TP53亚克隆突变不影响预后

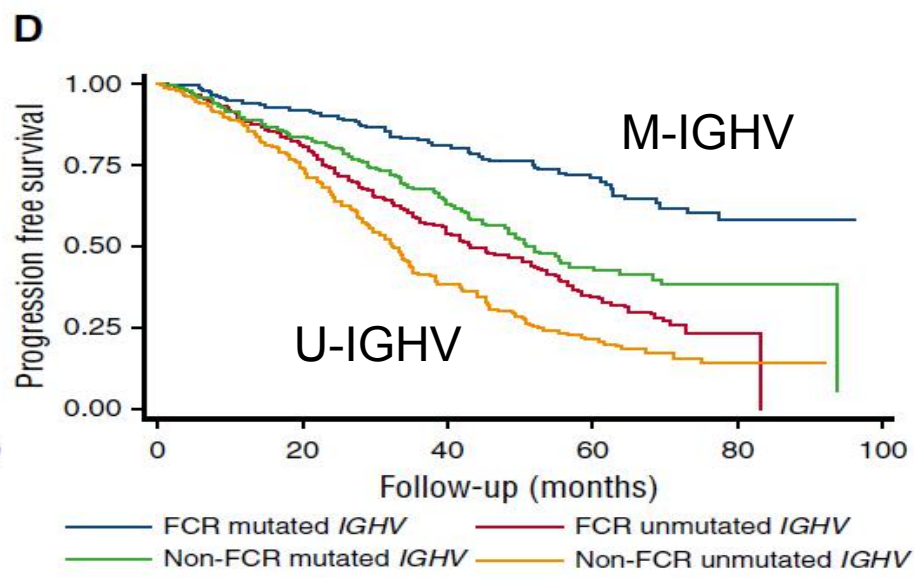
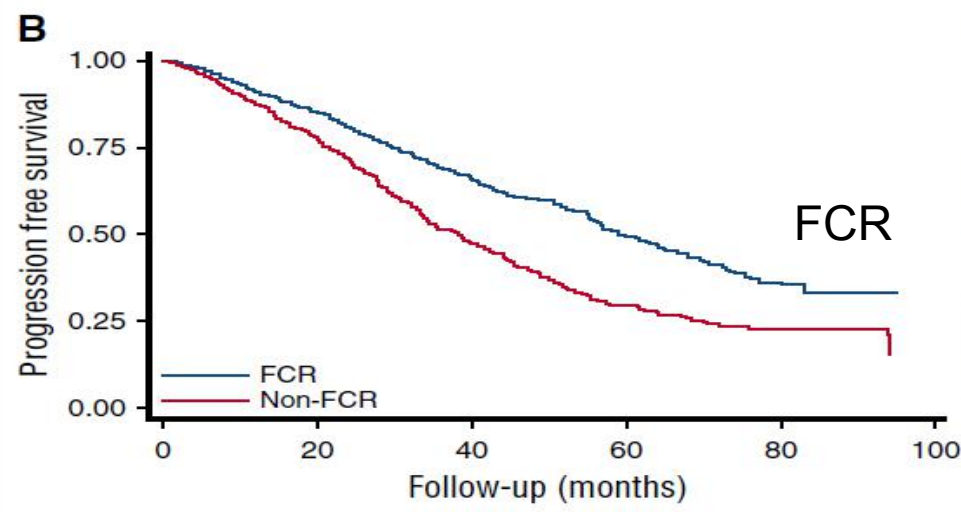
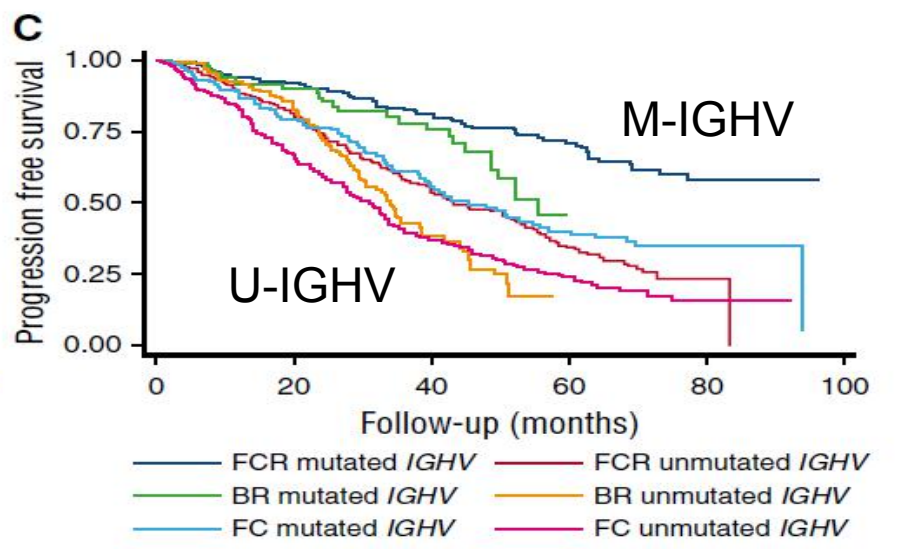
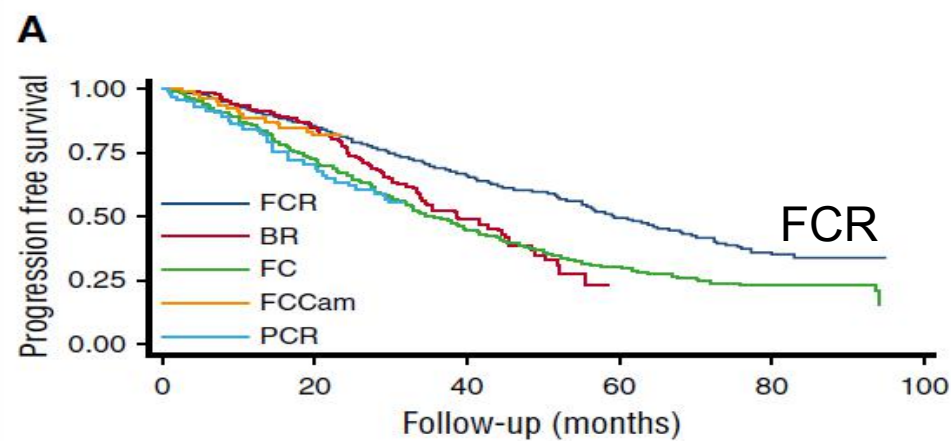
- OS: 59月 vs 73月 P=0.74
- PFS: 34月 vs 26月 P=0.94

单因素分析：TP53、EGR2突变与短PFS相关。TP53 (中位PFS 7月(M) vs 26月(WT), P<0.001)、EGR2 (13 vs 25, P=0.01)。  
多因素分析：TP53、SF3B1、NOTCH1+3' UTR、EGR2、NRAS突变(P<0.01)OS短。

	中位突变	OS野生型	(月) P
TP53	31	73	<math><0.001</math>
NOTCH1	51	72	0.001
SF3B1	53	75	<math><0.001</math>
RPS15	34	70	0.02
NFKB1E	43	70	<math><0.01</math>
BRAF	46.5	71	<math><0.01</math>
KRAS	46	70	<math><0.01</math>
NRAS	50.5	70	0.01
MYD88	121	68	0.01
M-IGHV	105	103	0.27

M  
A  
P  
K  
I  
E  
R  
K

# FCR—线治疗M-IGHV CLL长期持续缓解



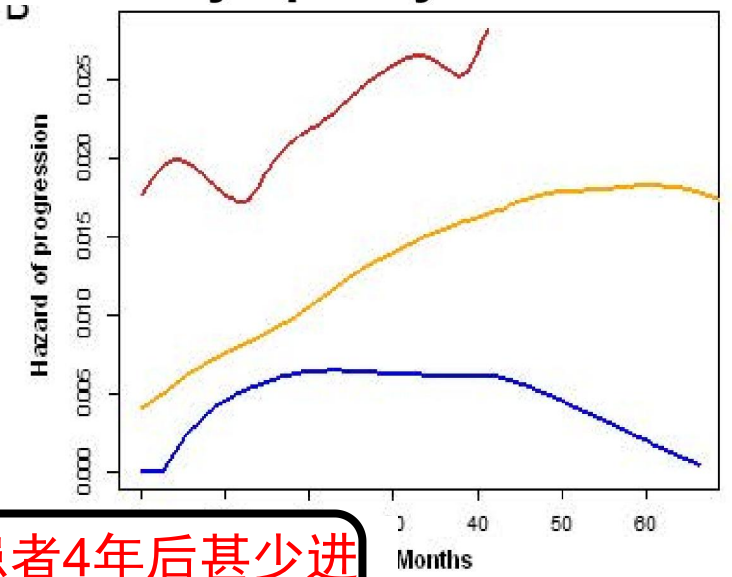
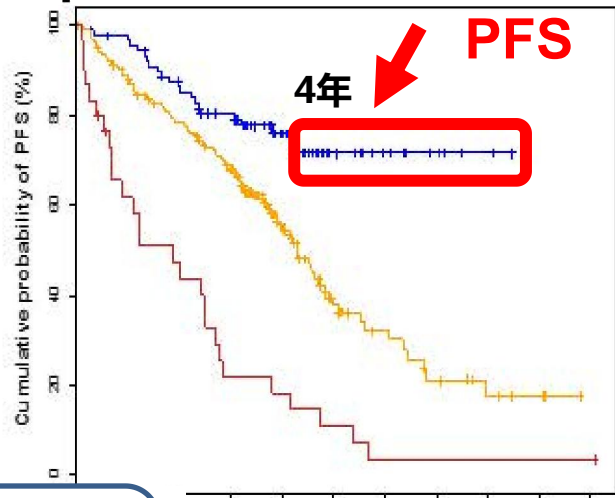


# Molecular prediction of durable remission after first line fludarabine-cyclophosphamide-rituximab in chronic lymphocytic leukemia

Events	Total	Median PFS	95% CI
22	90	nr	na
102	197	51.7	46.1-57.2
27	30	22.5	8.5-36.4

Pairwise comparisons of the PFS curves

p	Low vs Intermediate	Low vs High	Intermediate vs High
	-	0.0001	<0.0001
	0.0001	-	<0.0001
	<0.0001	<0.0001	-

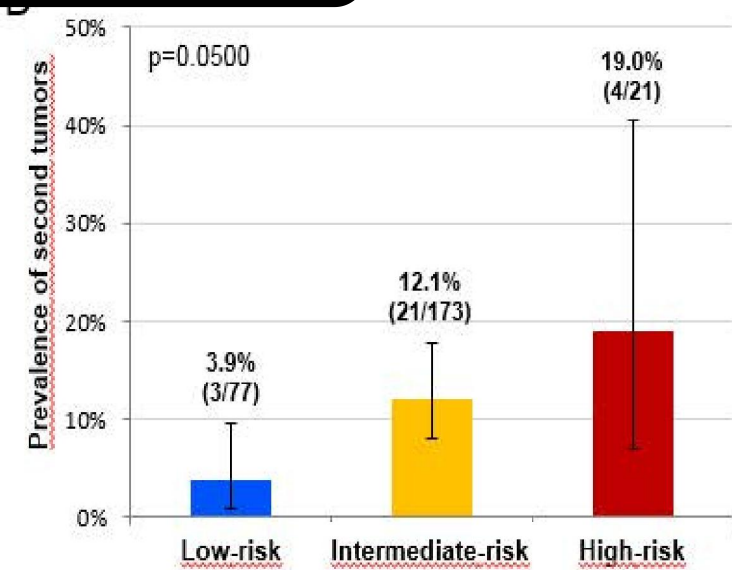
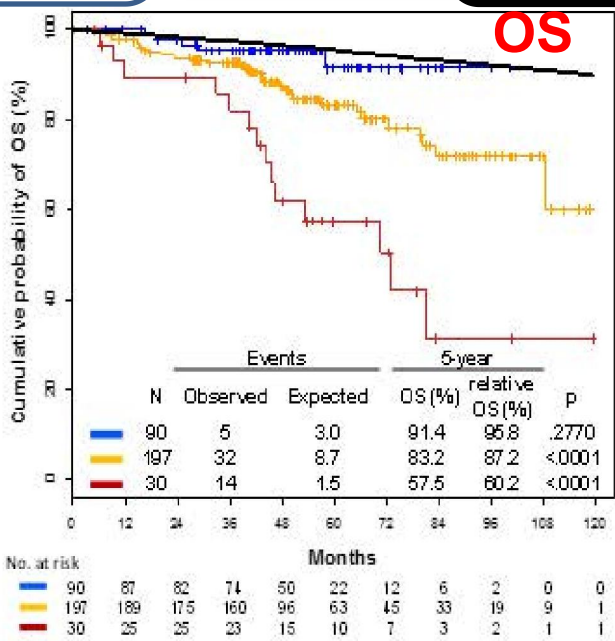


**低危** Low-risk (M-IGHV) 28%  
**中危** Intermediate-risk (U-IGHV/11q-)  
**高危** High-risk (17p-)

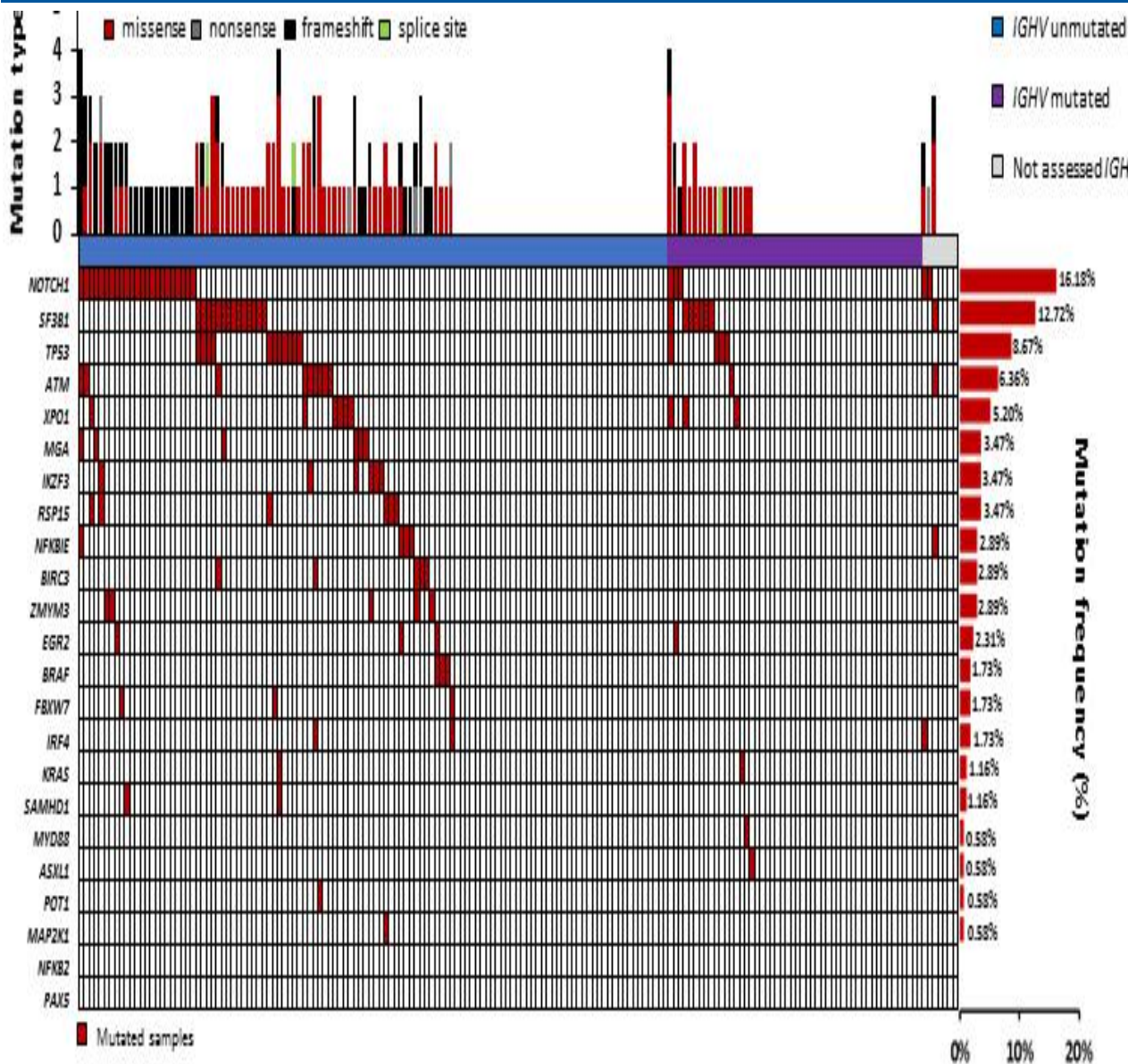
低危患者4年后甚少进展，生存同正常人群

FCR一线治疗“fit” CLL不良预后因素

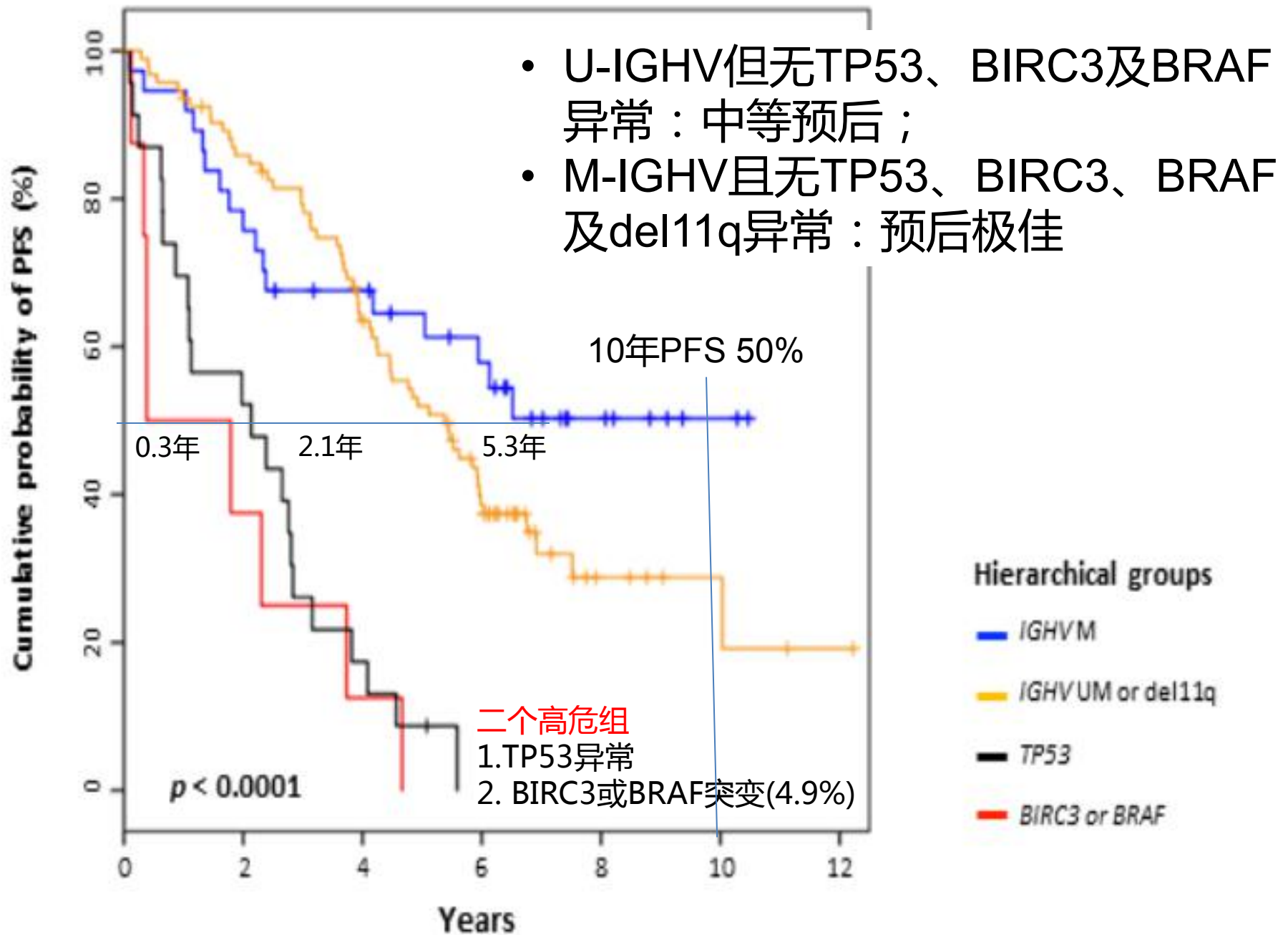
1. 17p-
2. 11q-
3. U-IGHV



# BRAF及BIRC3突变FCR治疗预后差



FCR治疗 ; N=173  
**NGS**检测23个CLL驱动基因(Illumina MiSeq platform, coverage >2000x >90% target)  
 中位随访7.2年, PFS 4.5年  
**低危组**基本没有预后不良突变且没有突变与PFS相关(其他因素)  
**中危组**单因素分析显示BIRC3、BRAF、SAMHD1、ATM突变PFS短,多因素仅BIRC3、BRAF。

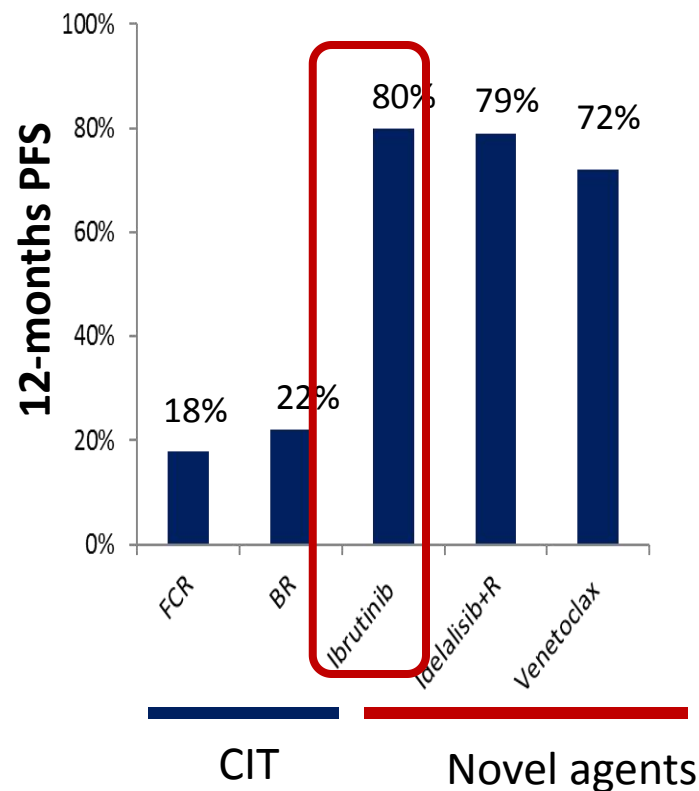
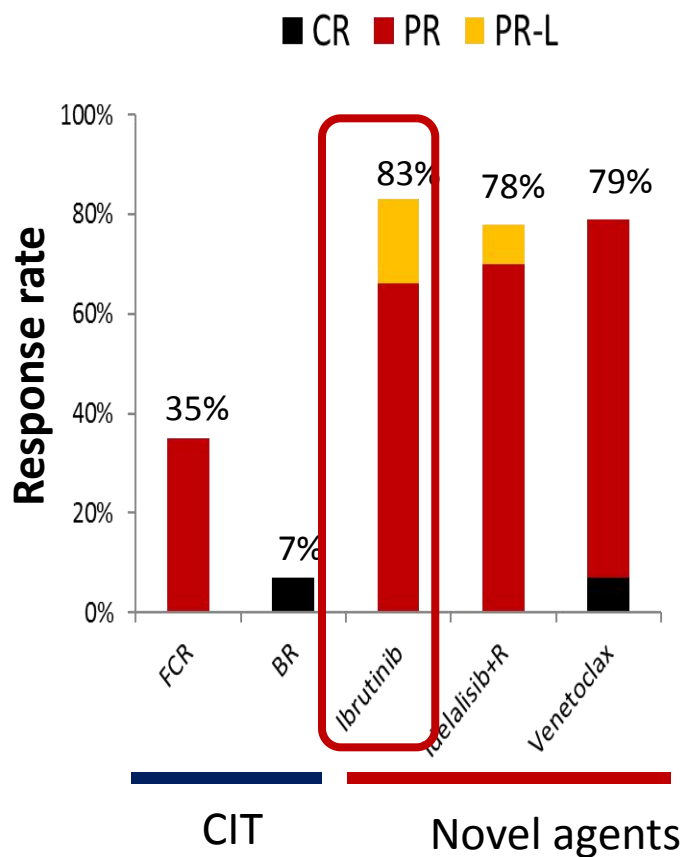




## Relapsed/Refractory CLL

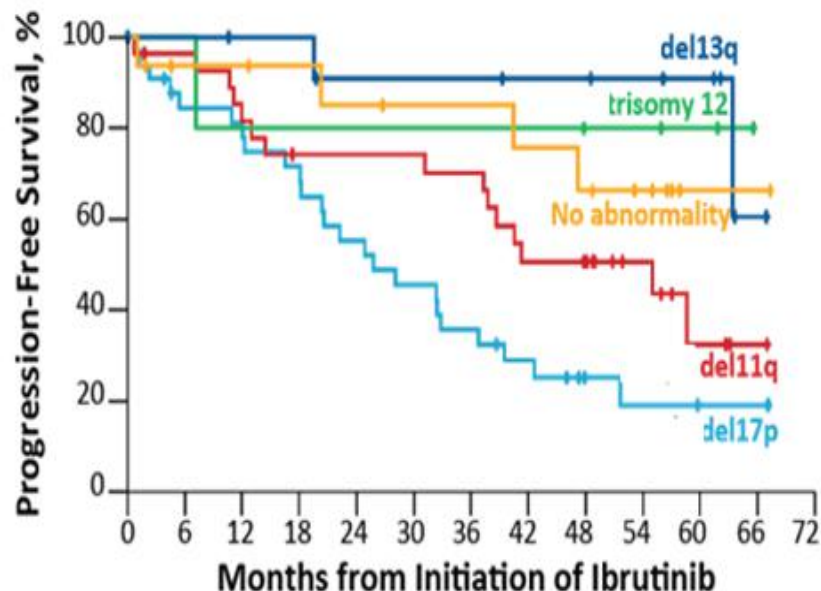
### Response rate

### PFS

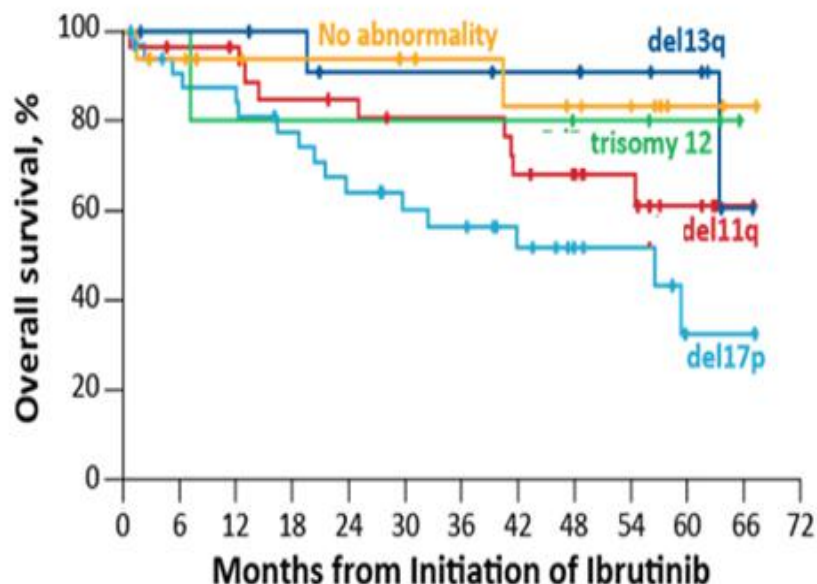


# 伊布替尼单药治疗CLL/SLL的长期临床数据（5年PFS、OS较低）

## Progression-Free Survival



## Overall Survival



	Median PFS	5-year PFS
Del17p (n=34)	26 mo	19%
Del11q (n=28)	55 mo	33%
Trisomy 12 (n=5)	NR	80%
Del13q (n=13)	NR	91%
No abnormality** (n=16)	NR	66%

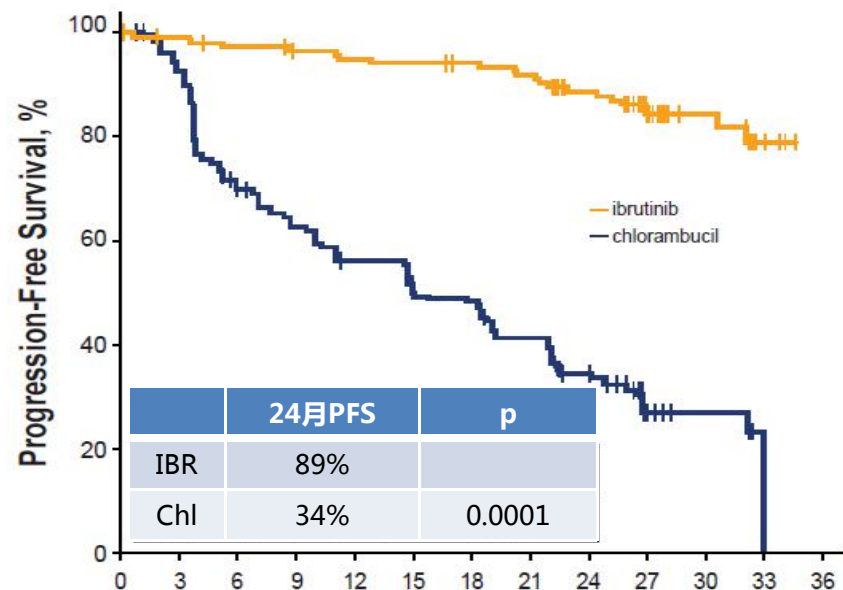
	Median OS	5-year OS
Del17p (n=34)	57 mo	32%
Del11q (n=28)	NR	61%
Trisomy 12 (n=5)	NR	80%
Del13q (n=13)	NR	91%
No abnormality** (n=16)	NR	83%

\*Only 2 patients in the TN group showed PD or death. Subgroup analyses, therefore, focused on the R/R population.

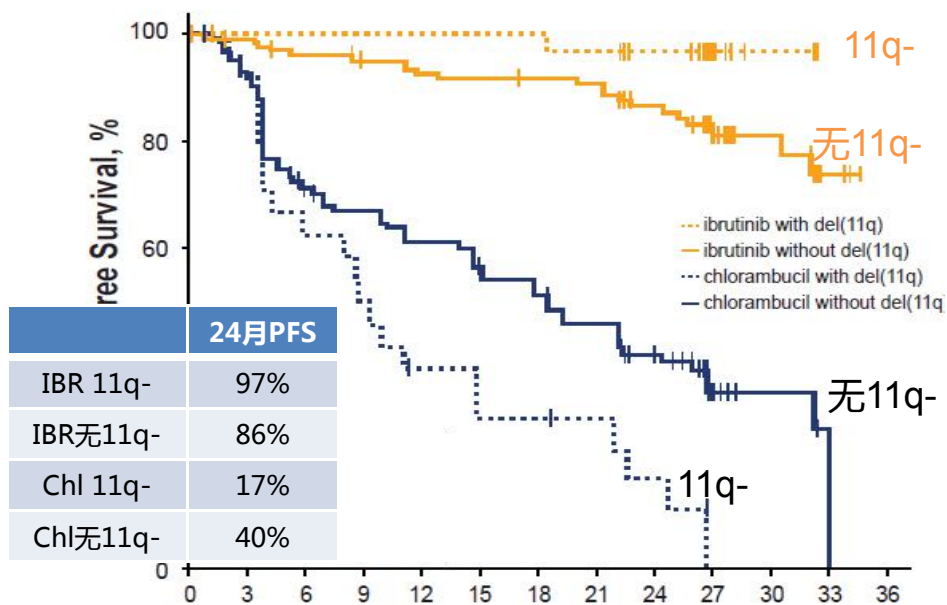
\*\*No del17p, del11q, del13q, or trisomy 12; in hierarchical order for del17p, and then del11q

# RESONATE-2临床试验3年随访结果

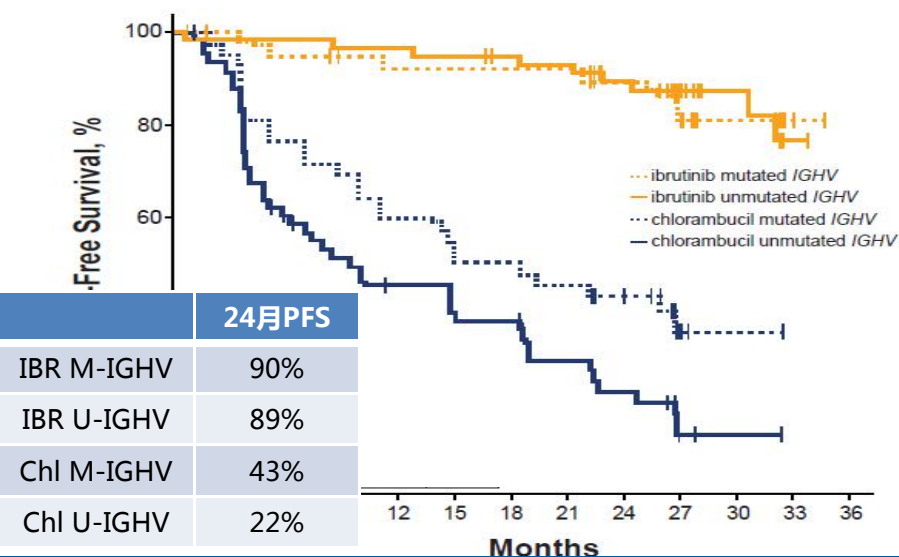
24月PFS IBR 89月, Chl 34月(中位15月)



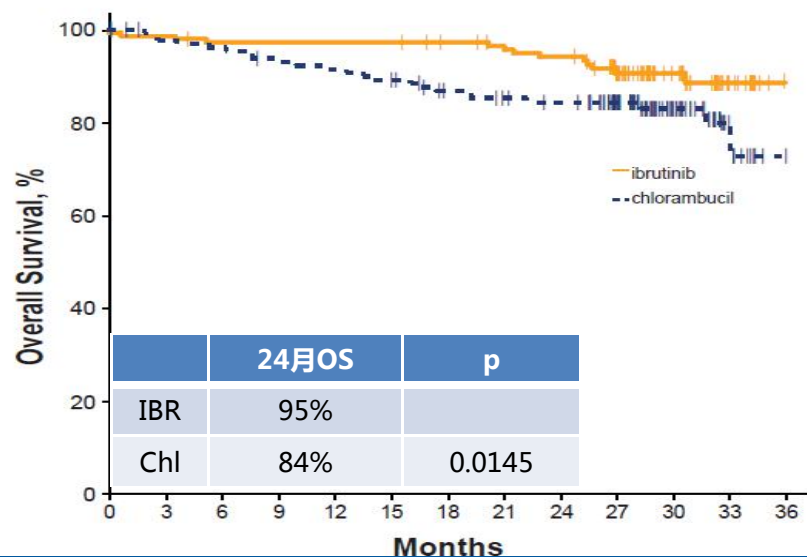
B PFS in the Presence or Absence of Del(11q)



C PFS With Mutated vs Unmutated IGHV

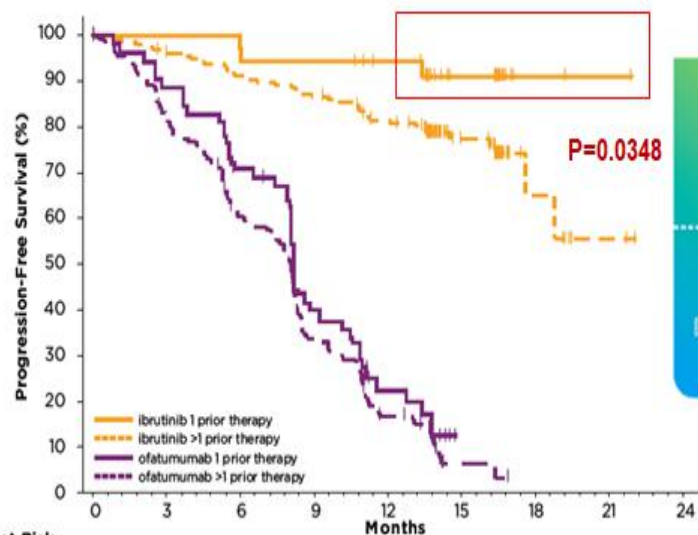


D OS



# CLL患者尽早应用亿珂®，PFS更显著改善

RESONATE：既往治疗1次 vs. > 1次应用伊布替尼的PFS



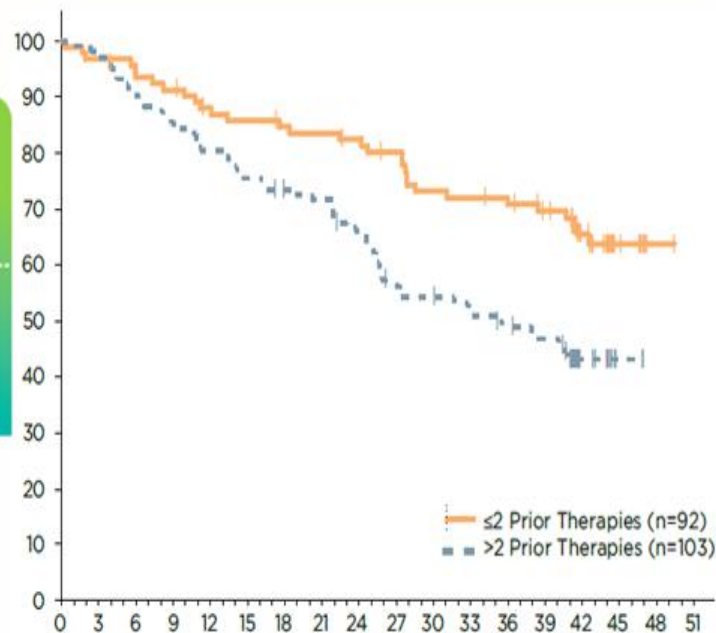
94%  
既往接受1种治疗患者  
12个月的PFS

82%  
既往接受>1种治疗患者  
12个月的PFS

N at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24
ibrutinib 1 prior therapy	35	35	34	33	30	17	2	1	
ibrutinib >1 prior therapy	160	152	143	136	124	52	7	2	
ofatumumab 1 prior therapy	54	46	35	19	9				
ofatumumab >1 prior therapy	142	112	80	44	20				

- III期研究RESONATE中纳入391例r/r CLL患者，随机分为两组，195例患者接受伊布替尼治疗，196例患者接受奥法木单抗治疗，中位随访19个月
- 仅经历一次既往治疗后接受伊布替尼治疗的患者PFS显著优于更晚使用伊布替尼的患者(P=0.0348)

RESONATE 4年随访：既往治疗≤2次 vs. > 2次应用伊布替尼的PFS



- III期研究RESONATE随访时间延长至4年时伊布替尼治疗r/r CLL患者的疗效和安全性
- 接受既往治疗≤2次的患者(其中62% [57/92] 接受2次治疗)与既往治疗 > 2次的患者相比，PFS改善(中位 PFS NR vs 35.1 个月)

# 亿珂®相对传统化疗生存优势显著-初治CLL数据

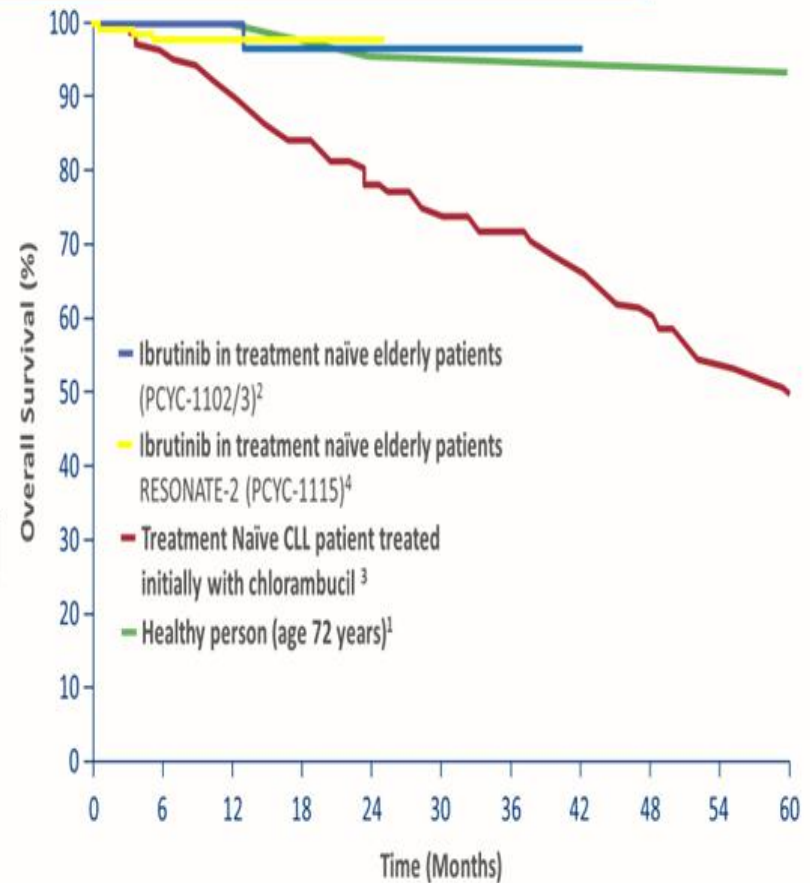
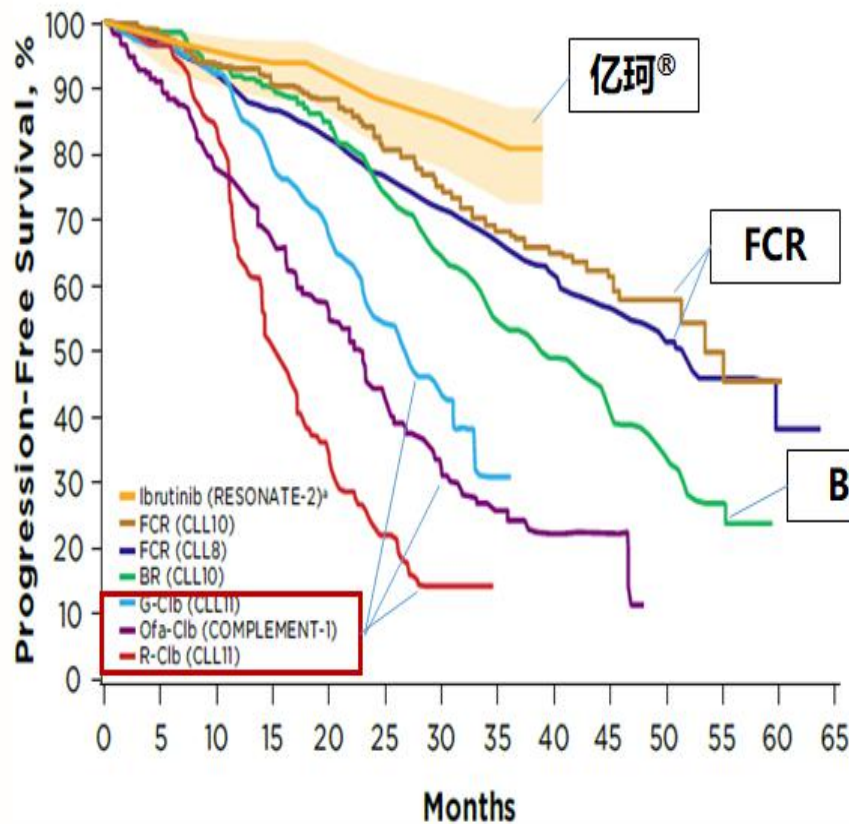


ASH

59th Annual Meeting & Exposition  
Atlanta, GA • December 9-12, 2017

## 亿珂®给慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤患者带来的生存获益相当与健康老年人群

### A. All Studies





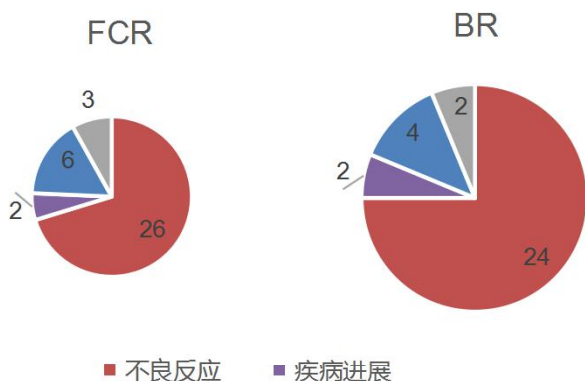
# 对于≥65岁老年患者治疗相关不良事件较高导致疗效不佳

CLL10：国际开放性随机3期研究，564例不伴17p-的初治CLL患者随机接受FCR或BR治疗,中位随访37.1个月

## 治疗中断发生率

	FCR n=282	BR n=279	≥65岁 FCR n=86	≥65岁 BR n=108
治疗不足6个周期	83(29%)	54(19%)	37(43%)	26(24%)
前3个周期早期治疗中断	37(13%)	32(11%)		

## 早期治疗中断的原因



• 治疗中断的主要原因是不良反应

## 血液学毒性反应及感染发生率

	Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab				Bendamustine and rituximab			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Adverse events per patient including all patients*</b>								
Patients with adverse events	11 (4%)	56 (20%)	192 (69%)	13 (5%)	22 (8%)	104 (37%)	116 (42%)	14 (5%)
Haematological toxic effects	3 (1%)	60 (21%)	193 (69%)	2 (1%)	1 (0%)	79 (28%)	108 (39%)	0
Neutropenia	2 (1%)	63 (23%)	172 (62%)	0	1 (<1%)	66 (24%)	98 (35%)	0
Leukocytopenia	2 (1%)	116 (42%)	109 (39%)	0	1 (<1%)	104 (37%)	31 (11%)	0
Thrombocytopenia	9 (3%)	37 (13%)	23 (8%)	0	10 (4%)	29 (10%)	11 (4%)	0
Anaemia	3 (1%)	39 (14%)	14 (5%)	2 (1%)	3 (1%)	34 (12%)	5 (2%)	2
Infections total	103 (37%)	97 (35%)	8 (3%)	6 (2%)	114 (41%)	61 (22%)	6 (2%)	7 (2%)
<b>Adverse events per patient including only patients ≤65 years††</b>								
Patients with adverse events	7 (4%)	42 (22%)	133 (69%)	3 (2%)	6 (3%)	60 (35%)	75 (44%)	2 (1%)
Haematological toxic effects	3 (2%)	44 (23%)	129 (67%)	0	1 (1%)	45 (26%)	66 (39%)	0
Neutropenia	2 (1%)	44 (23%)	115 (60%)	0	0	36 (21%)	53 (37%)	0
Leukocytopenia	1 (<1%)	77 (40%)	75 (39%)	0	0	62 (36%)	18 (11%)	0
Thrombocytopenia	9 (5%)	20 (10%)	14 (7%)	0	6 (3%)	13 (8%)	4 (2%)	0
Anaemia	2 (1%)	20 (10%)	6 (3%)	0	0	12 (7%)	3 (2%)	0
Infections total	77 (40%)	60 (31%)	7 (4%)	3 (2%)	60 (40%)	43 (25%)	3 (2%)	1 (1%)
<b>Adverse events per patient including only patients &gt;65 years‡‡</b>								
Patients with adverse events	2 (2%)	14 (16%)	61 (71%)	0 (7%)	5 (6%)	41 (38%)	44 (41%)	5 (5%)
Haematological toxic effects	0	16 (19%)	64 (74%)	0	3 (3%)	34 (32%)	43 (40%)	0
Neutropenia	0	19 (22%)	57 (66%)	0	1 (1%)	30 (28%)	35 (33%)	0
Leukocytopenia	1 (1%)	39 (45%)	34 (39%)	0	1 (1%)	42 (39%)	13 (12%)	0
Thrombocytopenia	0	17 (20%)	9 (11%)	0	4 (4%)	16 (15%)	7 (6%)	0
Anaemia	1 (1%)	8 (9%)	4 (5%)	0	2 (2%)	12 (11%)	2 (2%)	0
Infections total	26 (30%)	37 (43%)	1 (1%)	3 (3%)	45 (42%)	18 (17%)	3 (3%)	6 (6%)

- FCR组严重粒细胞减少(≥3级)为85%，BR组为59%
- FCR组严重感染(≥3级)为40%，BR组为26%
- ≥65岁的老年患者不良反应发生率更高

# 亿珂®即使对≥65岁老年患者治疗相关血液不良事件极低

**Table 4. Summary of Grade ≥3 AEs Across Studies**



ASH

59th Annual Meeting & Exposition  
Atlanta, GA • December 9-12, 2017

Patient Populations	RESONATE-2 Ibrutinib (N=135)	CLL10 BR (N=278)	CLL10 FCR (N=279)
Median treatment duration, months	34.1	6 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>
Overall grade ≥3 AEs, n (%)	99 (73)	234 (84)	261 (94)
Grade ≥3 Infections, n (%)		<b>74 (27)</b>	<b>111 (40)</b>
≤65 yrs <sup>c</sup>	—	47 (27) <sup>c</sup>	70 (36) <sup>c</sup>
>65 yrs <sup>c</sup>	34 (25)	27 (25) <sup>d</sup>	41 (48) <sup>d</sup>
Grade ≥3 cytopenias, n (%)			
Neutropenia	—	<b>164 (59)</b>	<b>235 (84)</b>
≤65 yrs <sup>c</sup>	—	89 (52) <sup>d</sup>	159 (82) <sup>d</sup>
>65 yrs <sup>c</sup>	16 (12)	65 (61) <sup>e</sup>	76 (88) <sup>e</sup>
Thrombocytopenia	—	<b>40 (14)</b>	<b>60 (22)</b>
≤65 yrs <sup>c</sup>	—	17 (10) <sup>d</sup>	34 (18) <sup>d</sup>
>65 yrs <sup>c</sup>	5 (4)	23 (21) <sup>e</sup>	26 (30) <sup>e</sup>
Anemia	—	<b>29 (10)</b>	<b>38 (14)</b>
≤65 yrs <sup>c</sup>	—	15 (9) <sup>d</sup>	26 (13) <sup>d</sup>
>65 yrs <sup>c</sup>	9 (7)	14 (13) <sup>e</sup>	12 (14) <sup>e</sup>

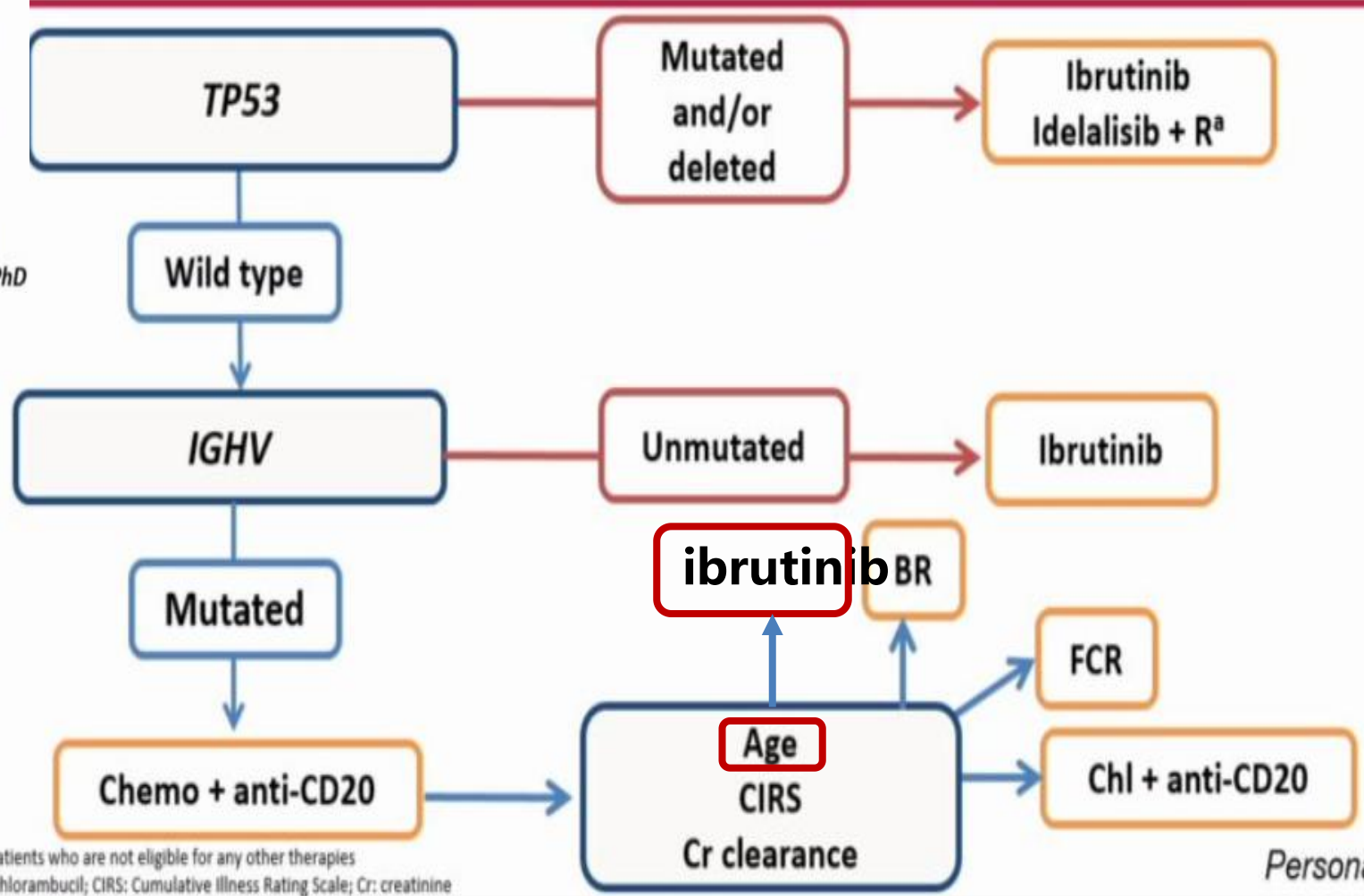
# 分子生物标记指导CLL一线尽早治疗选择新药



ASH | 59th Annual Meeting & Exposition  
Atlanta, GA • December 9-12, 2017



Gianluca Gaidano, MD, PhD



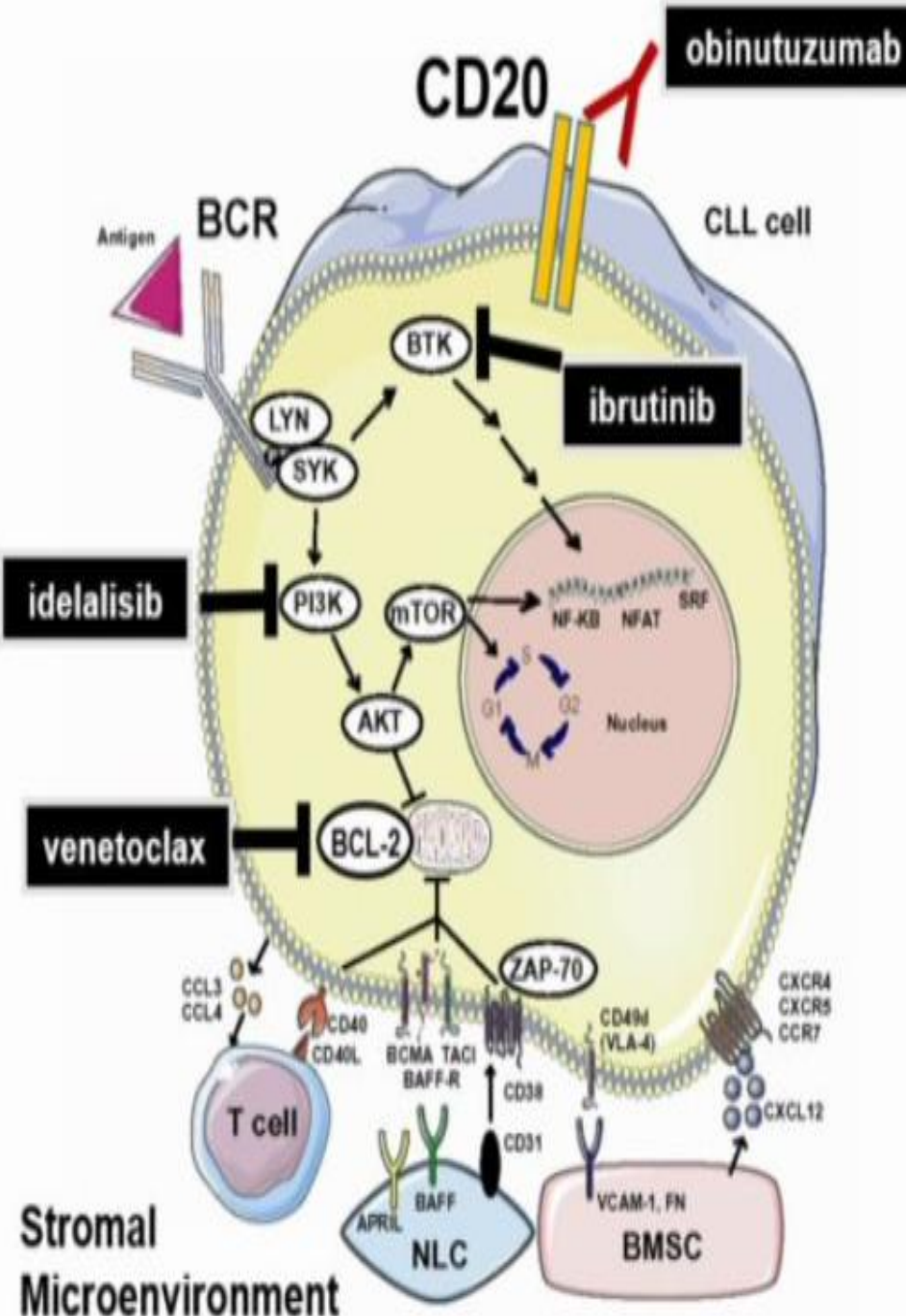
\* In patients who are not eligible for any other therapies  
Chl: chlorambucil; CIRS: Cumulative illness Rating Scale; Cr: creatinine

Personal view

## CLL基因突变与治疗预后评估进展

## 优化CLL治疗选择与未来

## CLL疗效评估



- **NA + CIT**
- **NA + CD20 mAb**
- **NA-NA combos**

# 伊布替尼在安全性的显著优势奠定多组合方案的可能性

Table 1. Summary of key adverse events related to targeted agents studied in CLL

	Ibrutinib			Idelalisib				Venetoclax		
	2	18	19	20	21	9	8	15	22	16
Reference	RES	RES17	RES2	Furman	Jones	O'Brien	Lampson	Roberts	Stilgenbauer	Seymour
Study	RES	RES17	RES2	Furman	Jones	O'Brien	Lampson	Roberts	Stilgenbauer	Seymour
N	195	145	135	110	173	64	24	116	107	49
Prior treatment	RR	RR	TN	RR	RR	TN	TN	RR	RR	RR
Median age	67	64	73	71	68	71	67	66	67	75
Median follow-up (mo)	9	28	18	4*	16	22*	15	21	12	28
Comments	—	17p	—	+R	+Ofa	+R	+Ofa	—	17p	+R
<b>Heme AE (% any grade/% grade 3-4)</b>										
Neutropenia	22 /16	NR/22	16/10	55/34	35/35	53/28	46/29	45/41	43/40	66/53
Anemia	23/5	26/10	19/6	25/5	23/14	23/3	8/4	25/12	27/18	24/14
Thrombocytopenia	17/6	NR/11	<15/2	17/10	14/11	14/2	8/0	21/12	19/15	27/17
<b>Non-heme AE (% any grade/% grade 3-4)</b>										
Hemorrhage	44/1	16/9	15/4	NR	NR/2	NR/3	NR	NR	NR	NR/4
Atrial fibrillation	5/3	NR/7	6/2	7/NR	NR/2	NR	NR	NR	NR/2	6/NR
Hypertension	10/-	27/13	14/4	NR	13/5	NR	8/4	NR	6/4	8/NR
Infections	23/4	14/5	17/4	NR	NR	NR	13/13	48/1	72/19	82/16
Pneumonia	10/7	25/13	15/4	6/NR	20/14	28/19	13/13	NR/4	9/5	16/6
Pneumonitis	NR	NR	NR	NR/0	6/5	19/3	13/8	NR 4	NR	NR
Diarrhea or colitis	48/4	41/3	42/4	19/4	54/19	64/42	46/ 21	52/2	29/0	57/2
Abnormal AST/ALT	NR	NR/<1	NR	35/5	47/ 12	67/23	79/54	NR	1/1	7/3
Tumor lysis syndrome	NR	NR/<1	NR	NR	NR/<1	NR	NR	4/3	5/5	10/4

Darker red indicates a higher incidence of any grade AE. 17p, patients with deletion 17p; AE, adverse event; TN, treatment-naïve; RR, relapsed/refractory disease; +Ofa, combination therapy with ofatumumab; +R, combination therapy with rituximab; NR, not reported.

\*Median time on study treatment. Median follow-up was not reported.

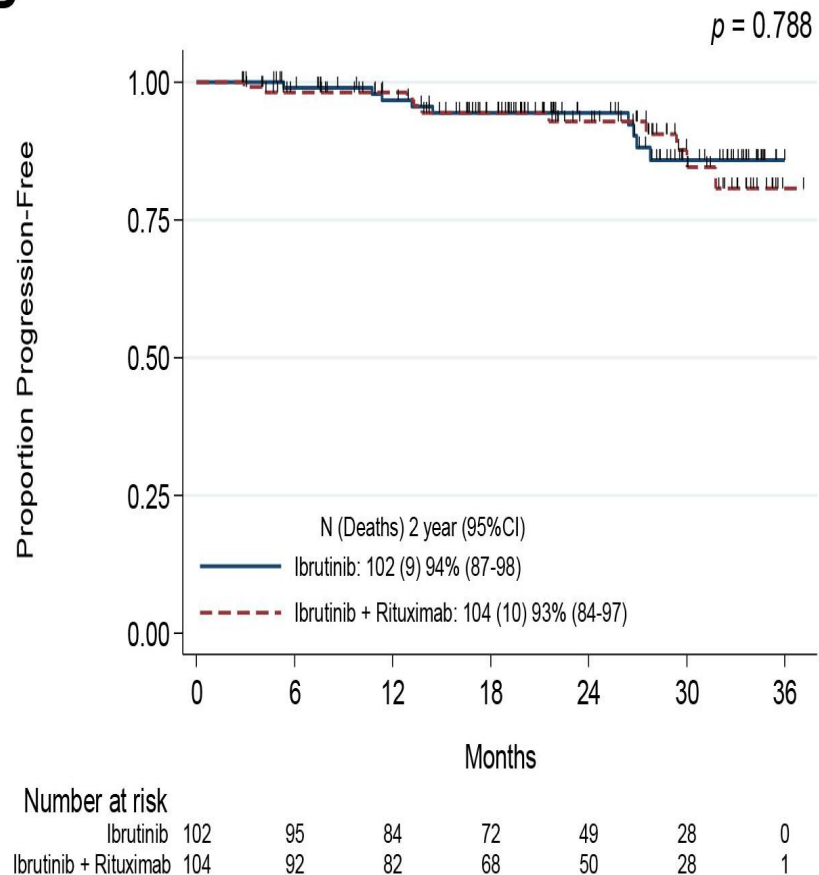
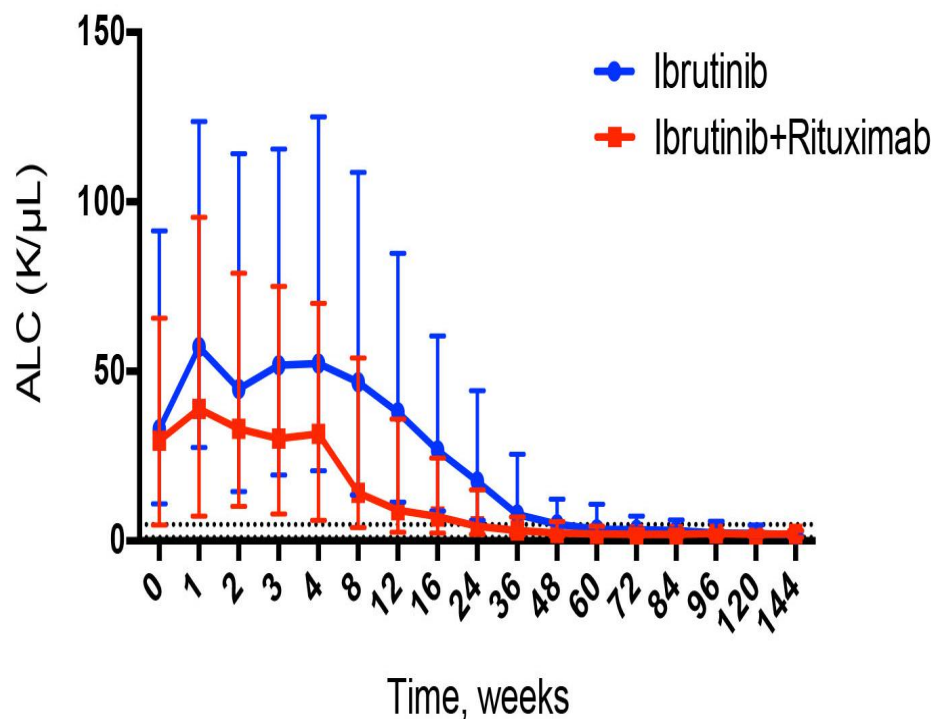
- 美国国立卫生研究院报道了一项Ibrutinib联合短疗程氟达拉滨在初治患者中II期研究
- 治疗方案：Ibrutinib 420mg/d（共6个疗程），第3、4疗程加用氟达拉滨（25mg/m<sup>2</sup> ivd d1-5，如CrCl<70mL/min/1.73m<sup>2</sup>剂量减少20%）
- 16例患者，中位年龄63岁，10例患者完成6个疗程的Ibrutinib和2个疗程的氟达拉滨治疗，2例患者停止治疗
- 6个疗程后ORR达100%（CR 25%，PR 67%，PRL 8%）
- Ibrutinib联合短疗程氟达拉滨的方案耐受性好，可以缩短淋巴细胞增多的时间，增加缓解深度
- 对于高危或复发/难治的CLL患者Ibrutinib联合短疗程氟达拉滨及pembrolizumab的临床研究正在进行中

[3020]Combination of Ibrutinib and Short-Course Fludarabine in Previously Untreated Patients with CLL: A Pilot Phase II Study. Inhye E. Ahn. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health.

- MDACC报道Ib (n=102) vs Ib+R (n=104)的随机对照试验，复发及高危初诊(p53异常，n=27)
- 治疗方案：Ib 420 mg/d; Ib+R Ib 420 mg/d, RTX×6个月(375 mg/(m<sup>2</sup>·w)×4→1次/月, c2-6)
- 患者特征：中位年龄65岁, 37%TP53异常, 20%11q-, 72% U-IGHV, 38%
- 中位随访25.2月(Ib)及22.7月(Ib+R), 79 (77%)、71 (68%)继续Ib或Ib+R治疗
- 治疗反应：ORR Ib 98%(CR 21%/PR 77%); Ib+R 100%(CR 28%/PR 72%) ; BM FCM MRD: Ib+R 4.9% (5例MRD阴性) vs Ib 17.1% (1例MRD阴性) *P*=0.002



# 伊布替尼 vs 伊布替尼+利妥昔单抗



- 至ALC正常( $\leq 4.0$  K/uL)时间：Ib+R vs Ib 3.0 vs. 8.9月,  $P < 0.001$
- 达CR时间：Ib+R vs Ib 11.5 vs 21.1月,  $P = 0.032$ );
- RTX不能改善PFS, 但获得CR更快、MRD水平更低.
- 结论：单药Ib仍是CLL的标准治疗, 但对那些希望快速缓解者可以联合RTX

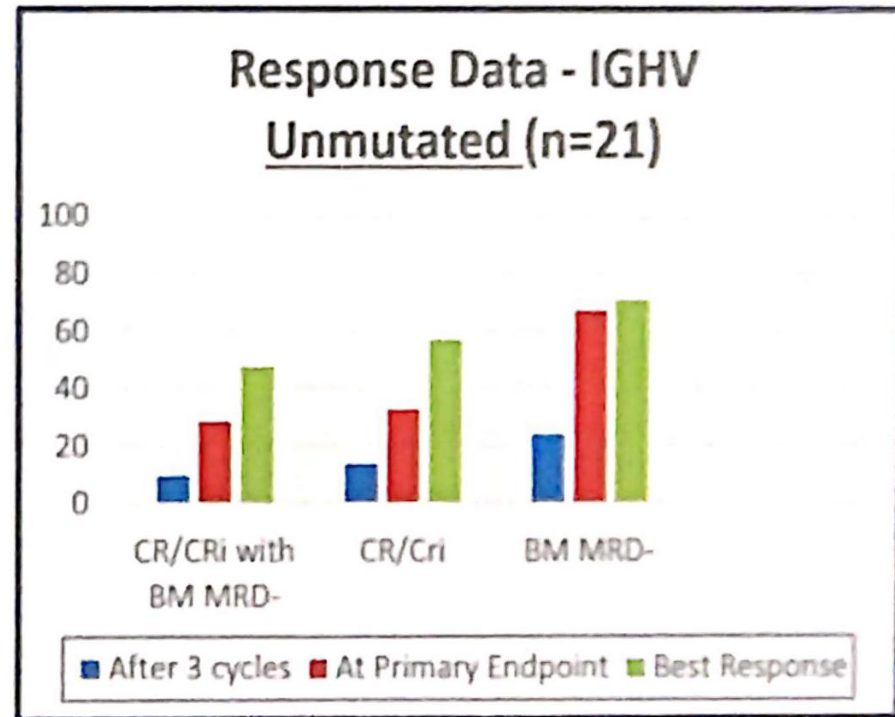
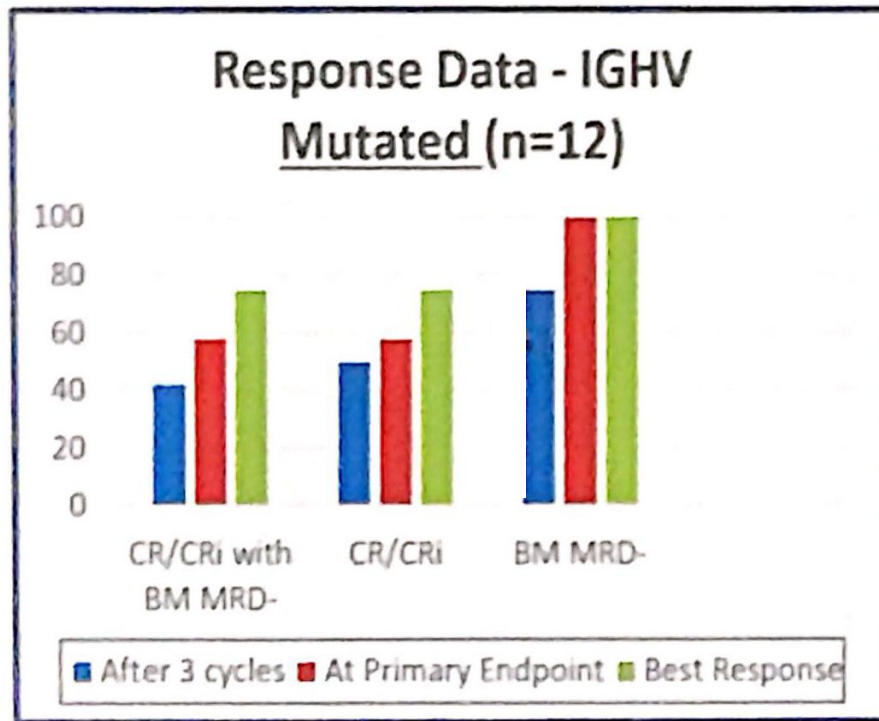
## 主要疗效分析(所有可分析35例患者的主要终点)

	C4D1	主要终点(post-FCR 2月)	最佳反应
ORR	100%(35/35)	100%(35/35)	100%(35/35)
PR	74%(26/35)	60%(21/35)	37%(13/35)
CR/CRi	26%(9/35)	40%(14/35)	63%(20/35)
BM MRD阴性CR	21%(7/34)	37%(13/35*)	57%(20/35)
BM MRD阴性	44%(15/34)	77%(28/35)	83%(29/35)

- 至最佳治疗反应时间：95(85-452)天
- 91%(20/22)CR患者为BM MRD阴性
- 69%(9/13)PR患者BM MRD阴性(大多残存LN < 2.5 cm)

[496] A multicenter, Phase II Study of Ibrutinib plus FCR (iFCR) as frontline therapy for younger CLL patients. Davids MS, et al.

## 缓解深度随时间增加(M-及U-IGHV)

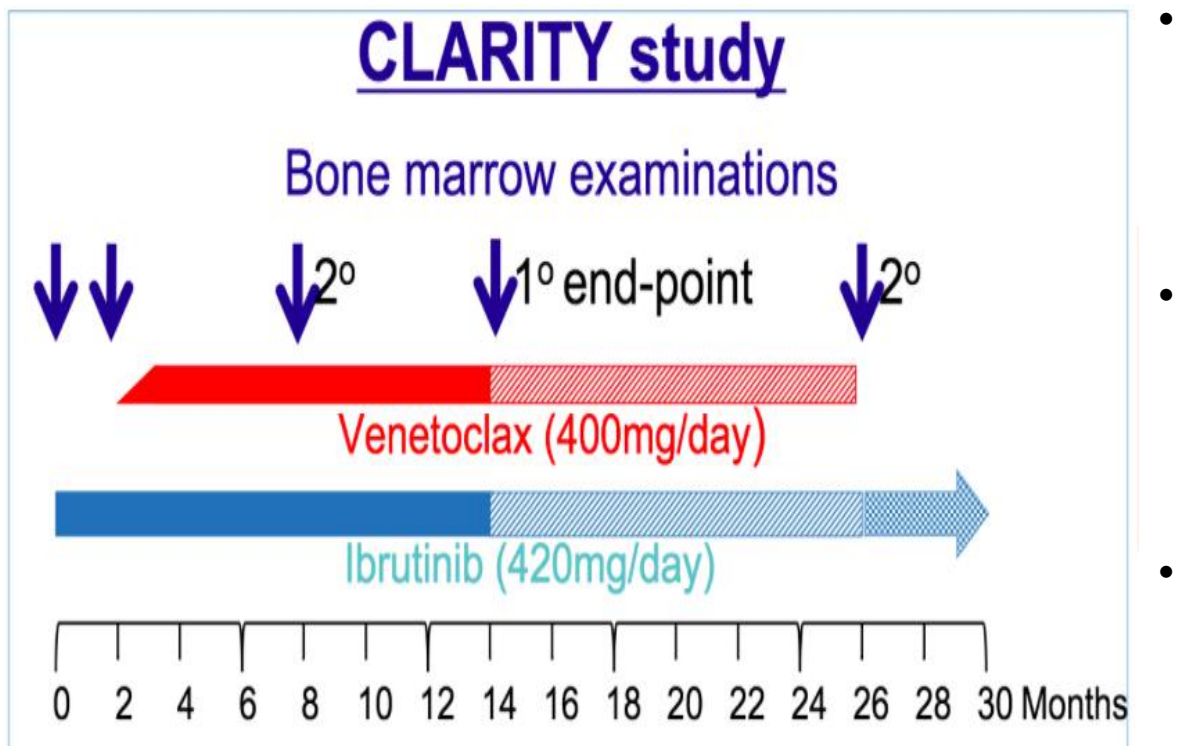


- 最佳BM MRD阴性率：83%(29/35)
- M-IGHV 100% (12/12); U-IGHV 71%(15/21)

## 结论

- iFCR一线治疗的最佳BM MRD阴性高达83%(包括PR或CR患者)高于既往化学免疫治疗或新药为基础的方案，对所有危险分层CLL患者
- 即使U-IGHV等高危CLL患者也能取得高的BM MRD阴性
- 无论是M-IGHV还是U-IGHV，缓解深度均随时间增加，提示伊布替尼持续有益
- iFCR毒性与伊布替尼和FCR相当，G-CSF及抗生素预防可能减轻中性粒细胞减少及感染

## 治疗方案



- 50例，中位既往方案2(1-6)种, FCR/BR 44/47(94%). 9/45 (20%) 17p-, 12/45 (27%) 11q-, 36/47 (77%) U-IGHV
- 主要研究终点：IBR+VEN 12月BM MRD; 次要研究终点：6、24月MRD，关键安全事件：TLS
- 治疗方案：Ib 420 mg/d×8周 →VEN 10 (20) mg/d×1w→20 mg→50 mg→100 mg→200 mg→400 mg

- VEN and IBR stop at 14 months if 8 month BM is MRD negative
- VEN and IBR stop at 26 months if 14 month BM is MRD negative
- IBR alone continues if 26 month BM is MRD positive

[428] Initial results of Ibrutinib plus Venetoclax in relapsed, refractory CLL (Bloodwise TAP CLARITY study): high rates of overall response, complete remission and MRD eradication after 6 months of combination therapy. Hillmen P, et al.



## 治疗8个月(6个月I+V)BM反应

38例至少8个月、6+月IBR+VEN及临床治疗反应评估、BM及CT

		CR	CRi	PR	ORR
所有患者	38	15(39%)	3(8%)	20(53%)	38(100%)
FCR/BR复发<36月	17	9(53%)	2(12%)	6(35%)	17(100%)
既往idelalisib	7	3(43%)	0	4(57%)	7(100%)

数据锁定日期 : 1 Dec 2017



40例至少8个月、6+月IBR+VEN及BM MRD ( $<10^{-4}$ )

	PB MRD阴性	BM MRD阴性	PB/BM MRD阴性
所有患者	15/40(37%)	12/38(32%)	32/38(84%)
FCR/BR复发<36月	9/19(47%)	7/18(39%)	16/18(89%)
既往idelalisib	4/7	3/8	8/6

## 结论

- IBR联合VEN在R/R CLL耐受性好
  - 仅1例实验室TLS
  - 可预测的不良反应、几乎均为微小(GI或中性粒细胞减少最常见)
- 所有患者均有客观反应, IBR+VEN治疗6月47%CR/CrI, 32%MRD阴性

## R/R CLL (LBA)

- 多中心、随机、开放III期试验 28-d cycles ↓

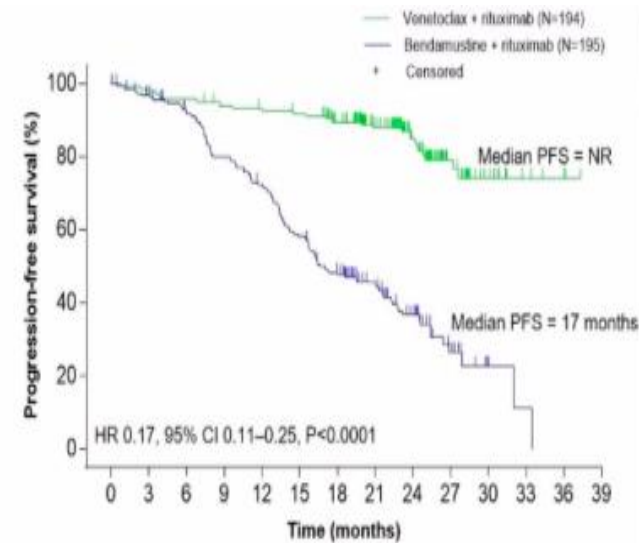
Venetoclax dose ramp-up 20-400 mg PO QD for 5 wks then 400 mg PO QD for C1-6 + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 of C1, then 500 mg/m<sup>2</sup> Day 1 of C2-6 (n = 194)

Bendamustine 70 mg/m<sup>2</sup> on Days 1, 2 of C1-6 + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> on Day 1 of C1, then 500 mg/m<sup>2</sup> Day 1 of C2-6 (n = 195)

→ Venetoclax单药直至PD、不能接受毒性或最多2年 (D1C1开始)

\*High-risk CLL defined as: del(17p); no response to first-line CT-containing tx; or relapsed in ≤ 12 mos after CT or in ≤ 24 mos after chemoimmunotherapy.

主要终点：研究者评估PFS;  
次要终点：IRC评估PFS及MRD阴性, IRC评估CR → ORR → OS, 安全性



结果	VEN + R (n = 194)	BR (n = 195)	P Value
中位PFS(月)	NR	17	< .0001
▪ del(17p)	--	--	--
▪ 不伴del(17p)	--	--	--
1年 PFS, %	92.7	72.5	--
2年 PFS, %	84.9	36.3	--



# MURANO中期分析: 有效率、MRD、生存及安全性

有效率, %	VEN + R (n = 194)	BR (n = 195)	P Value
<b>研究者评估</b>			
▪ ORR*	93.3	67.7	< .0001 <sup>†</sup>
▪ CR <sup>‡</sup>	26.8	8.2	< .0001 <sup>†</sup>
▪ PR <sup>§</sup>	66.5	59.5	--
▪ SD	2.1	22.6	--
<b>IRC评估</b>			
ORR*	92.3	72.3	< .0001 <sup>†</sup>
CR <sup>‡</sup>	8.2	3.6	.0814
PR <sup>§</sup>	84.0	68.7	--
SD	7.2	23.6	--

OS显著改善

VEN + R vs BR

– 中位 OS: NR vs NR (HR: 0.48; 95% CI: 0.25-0.90; P = .0186)

PB MRD阴性(n) %	VEN + R (n = 194)	BR (n = 195)
4月	88 (45)	11 (6)
9月	121 (62)	26 (13)
12月	117 (60)	20 (10)
15月	110 (57)	19 (9)
18月	116 (60)	10 (5)

Grade 3/4 AE 相差 ≥2%n (%)	VEN + R (n = 194)	BR (n = 188)
中性粒细胞减少	112 (58)	73 (39)
Anemia	21 (11)	26 (14)
血小板减少	11 (6)	19 (10)
发热性中性粒细胞减少	7 (4)	18 (10)
肺炎	10 (5)	15 (8)
输注相关反应	3 (2)	10 (5)
肿瘤溶解综合征	6 (3)	2 (1)
低血压	0	5 (3)
高血糖	4 (2)	0
低丙种球蛋白血症	4 (2)	0

- VEN + R较BR显著改善R/R CLL的中位PFS
  - 中位PFS: NR vs 17月 (HR: 0.17;  $P < .0001$ )
- VEN + R较BR显著提高ORR及不断改善的PB MRD阴性
  - ORR: 93.3% vs 67.7%
  - 18月PB MRD阴性: 60% vs 5%
- VEN + R联合用药没有新的安全问题
  - VEN + R组肿瘤溶解综合征发生率3%
- 结论: VEN + R是R/R CLL的一种标准治疗方案



- California San Diego大学的报道了一项**Ib/II期**研究，研究Obinutuzumab ( Gazyva ) 联合高剂量甲强龙治疗方案的有效性和安全性
- **41**例患者，初治21例，复发/难治20例，治疗方案为甲强龙  $1\text{g}/\text{m}^2$  d1-3，共4个疗程，G ( 第1疗程：100mg d1，900mg d2，1g d8、d15；第2~6疗程：1g d1 )，共6个疗程
- 初治中位年龄64岁 ( R/R 67岁 )，初治中未有17p- ( R/R 30% )，33.3%存在11q- ( R/R 20% )
- 1-2级AE发生率为92.3% ( R/R 87% )

[1730]Obinutuzumab (Gazyva) and High-Dose Methylprednisolone (HDMP) Combination for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) - a Phase Ib/II Study. Januario E Castro. et al. University of California San Diego.



- 2例因毒副反应停止治疗，3~4级输注相关反应初治中9.5%；初治3~4级中性粒细胞减少为38.1%（R/R 55%），初治3~4级血小板减少为28.5%（R/R 35%）；14.3%初治及10%R/R发生2级感染，需口服抗生素治疗；常见非血液学AE为转氨酶升高、高血糖症、电解质紊乱
- 初治ORR达100%（23.8% CR，76.2% PR），R/R达95%（5% CR，90% PR）；中位随访22.7个月，初治中位PFS为28.2月（R/R 15.3个月），OS未达到；2例R/R和1例初治因疾病进展死亡
- 与CLL-11试验相比，Obinutuzumab（Gazyva）联合高剂量甲强龙的治疗方案严重IRR发生率更低，初治CR和ORR更高，研究者认为甲强龙与Obinutuzumab或许有协同作用，R/R的治疗效果与R-HDMP方案效果相似

# JCAR014 CD19 CAR-T治疗CLL：患者特征



江苏省人民医院  
JIANGSU PROVINCE HOSPITAL  
南京医科大学第一附属医院  
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF NANJING MEDICAL UNIVERSITY

特征	N=24年龄	
年龄, 中位[范围], 岁	61 [40-73]	<p>治疗前外周血异常B细胞绝对计数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 中位 <math>1.1 \times 10^9/L</math></li> <li>• 范围 <math>0-76.68 \times 10^9/L</math></li> </ul> <p>CD19 CAR-T 100%制备成功</p> <p>22/24(92%)的产品按照规定的CD4+:CD8+比例配方</p> <p>采集细胞前是否使用伊布替尼, CAR-T细胞中的naïve及记忆细胞比例无差异</p>
既往疗程, 中位[范围]	5 [3-9]	
既往allo-SCT	4 (17%)	
既往伊布替尼	24(100%)	
● 伊布替尼耐药	19(79%)	
● BTK或PLC $\gamma$ 2突变	9/19(47%)	
● 伊布替尼不耐受	3(13%)	
Venetoclax耐药	6(25%)	
高危细胞遗传学, N(%)	23(96%)	
● 复杂核型(CK)	16(67%)	
● del(17p)	14(58%)	
高危组织学(RT/IPC/PLL), N(%)	8(33%)	
髓外病变, N(%)	23(96%)	
● 横截面积, 中位[范围], mm <sup>2</sup>	3093 [546-20406]	
● 横截面PET FDG, N(%)	14/15 (93%)	
● SUVmax, 中位 [范围]	7.1 [3.4-27.5]	
骨髓异常B细胞, 中位 [范围], %	64.5 [0-96]	

# JCAR014输注后4周在高危CLL显示高治疗反应率



江苏省人民医院  
JIANGSU PROVINCE HOSPITAL  
南京医科大学第一附属医院  
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF NANJING MEDICAL UNIVERSITY

淋巴细胞去除	非FC(N=3 再分期)	FC (N=21)*	
		所有患者 (N=19 再分期)	伊布替尼耐药 (N=16 再分期)
剂量水平(DL)	所有水平	DL 1, 2	DL 1, 2
iwCLL再分期	N=3	N=19	N=16
ORR (4w-CT)	1/3 (33%)	14/19 (74%)	11/16(69%)**
CR (4w-CT)	0/3 (0%)	4/19 (21%)	4/16(25%)
基础骨髓病变	N=3	N=17	N=14
FCM阴性 (4w)	1/3 (33%)	15/17 (88%)	12/14(86%)
基础PET显像	N=1	N=11	N=11
ORR (4w-CT)	0/1 (0%)	8/11 (73%)	8/11(73%)
CR (4w-CT)	0/1 (0%)	7/11 (64%)	7/11(64%)

## CAR-T细胞数/kg

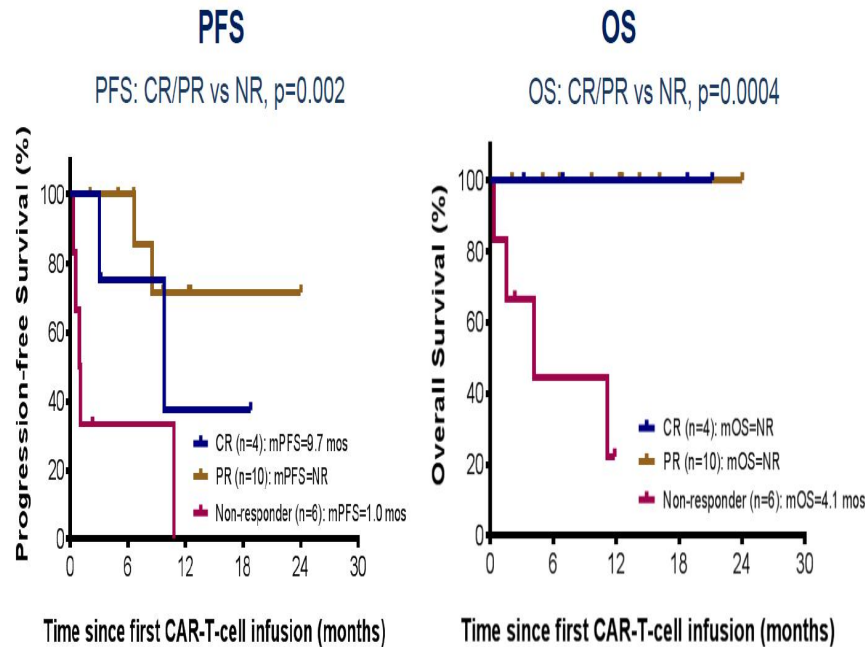
- DL1 :  $2 \times 10^5$
- DL2 :  $2 \times 10^6$
- DL3 :  $2 \times 10^7$

\*1 pt died prior to restaging; 1 pt received DL3

\*\*One additional patient reported as SD (IWCLL, PET) at 4 weeks achieved PR (IWCLL, max 16mm) and CR (PET) 8 weeks later without additional therapy

# 对FC+JCAR014有淋巴结反应的高危CLL有较长的PFS及OS

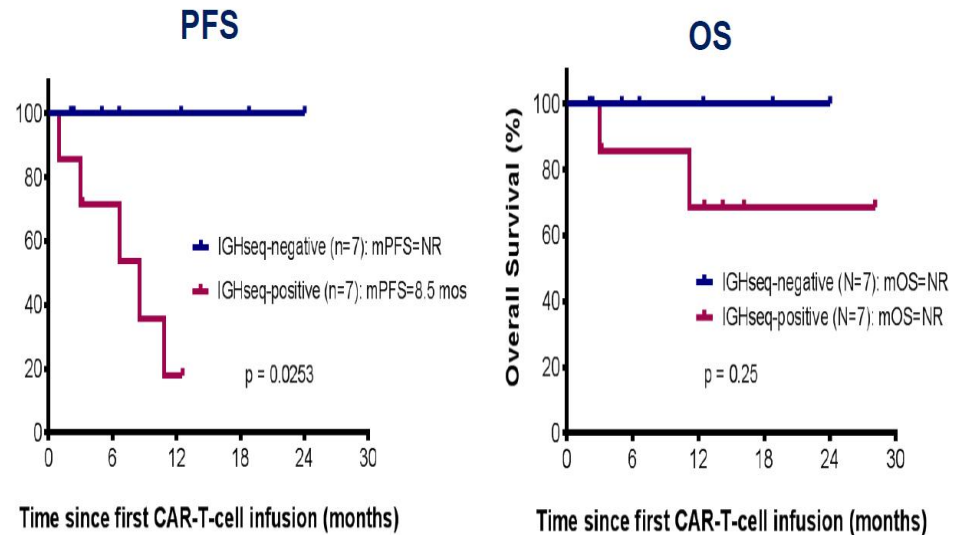
# JCAR014治疗后BM IGHseq可能识别低进展风险患者



Cy/Flu, JCAR014 dose level 1 or 2 (n=20)  
Lymph node response by IWCLL (CT scan) at 4 weeks

14/17 pts who cleared BM by flow had BM IGHseq performed

IGH deep sequencing of bone marrow in patients with no CLL by flow:  
The index clone was not detected in 7/14 patients (50%)



mPFS was also longer in IGHseq-negative vs IGHseq-positive pts ( $p=0.06$ ) with CR/PR (IWCLL) and BM negative by flow

# CD19 CAR-T是伊布替尼治疗失败的高危CLL的高效治疗



ASH

59th Annual Meeting & Exposition  
Atlanta, GA • December 9-12, 2017

- ibrutinib
- older regimens (HDMP, alemtuzumab)

- venetoclax
- idelalisib + rituximab
- alloHCT

If no prior ibrutinib:

- ibrutinib
- venetoclax
- idelalisib + rituximab
- alloHCT

## Possible Future Treatment Options

- ibrutinib +/- CD20 mAb
- venetoclax +/- CD20 mAb
- ibrutinib + venetoclax (+/- CD20 mAb)
- 2<sup>nd</sup> generation NA combinations

- ibrutinib +/- CD20 mAb
- venetoclax +/- CD20 mAb
- idelalisib +/- rituximab
- ibrutinib + venetoclax (+/- CD20 mAb)
- 2<sup>nd</sup> generation NA combinations
- CAR-T
- alloHCT



## Current Treatment Options

## Frontline

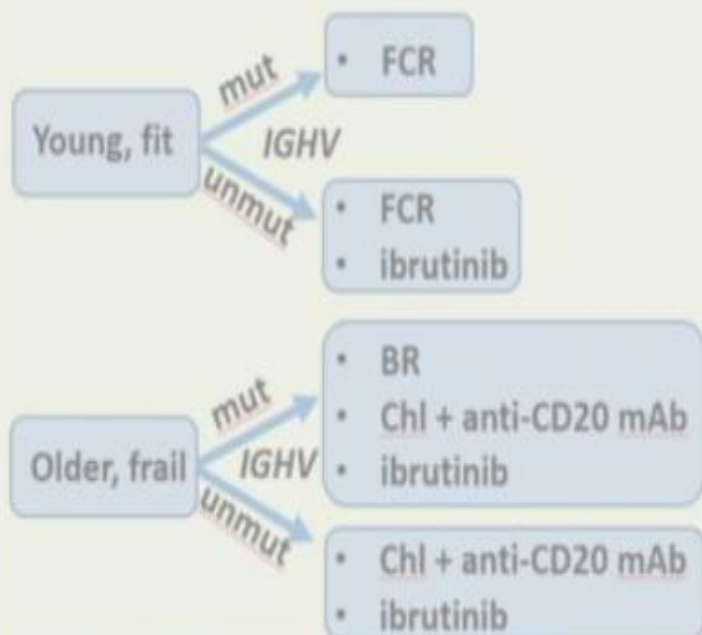
## CLL Patients with Intact TP53

## Relapsed/refractory



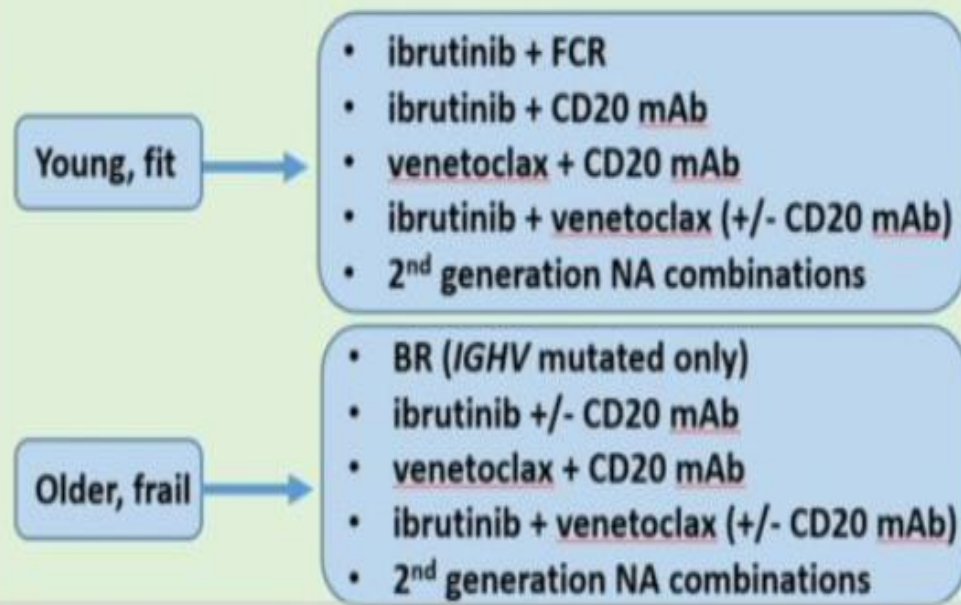
ASH

59th Annual Meeting & Exposition  
Atlanta, GA • December 9-12, 2017



- ibrutinib
- venetoclax
- idelalisib + rituximab
- ibrutinib + BR
- idelalisib + BR

## Possible Future Treatment Options



- ibrutinib +/- CD20 mAb
- venetoclax +/- CD20 mAb
- idelalisib +/- rituximab
- 2<sup>nd</sup> generation NA combinations
- CAR-T

**CLL基因突变与治疗预后评估进展**

**优化CLL治疗选择与未来**

**CLL疗效评估**

- 治疗反应评估应包括详细的**体格检查及血液和骨髓检查**
- 对于具有确定治疗周期的疗法(例如化学免疫治疗)的治疗反应评估时间应至少在**治疗完成后2个月**
- 为了确定对治疗的反应，需要评估和记录两组参数：A组参数评估**淋巴肿瘤负荷和全身症状**，而B组参数评估**造血系统**



Prepublished online March 14, 2018;  
doi:10.1182/blood-2017-09-806398

## Guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia

Michael Hallek, Bruce D. Cheson, Daniel Catovsky, Federico Caligaris-Cappio, Guillermo Dighiero, Hartmut Döhner, Peter Hillmen, Michael Keating, Emili Montserrat, Nicholas Chiorazzi, Stephan Stilgenbauer, Kanti R. Rai, John C. Byrd, Barbara Eichhorst, Susan O'Brien, Tadeusz Robak, John F. Seymour and Thomas J. Kipps

- 对于持续治疗或包含有维持治疗的方案，应在患者达到其**最佳反应至少2个月后**或在方案中规定的时间点进行疗效反应评估。
- 最佳治疗反应定义为至少2个月治疗期间内没有额外改善
- 临床试验中，任何反应(CR、PR)需至少维持2个月才能确认
- 在适当情况下，可在患者外周血中微小残留病灶(MRD)已清除至少2个月后进行进一步疗效评估(如骨髓评估)

# 疗效评估-iwCLL 2018



江苏省人民医院  
JIANGSU PROVINCE HOSPITAL  
南京医科大学第一附属医院  
THE FIRST AFFILIATED HOSPITAL OF NANJING MEDICAL UNIVERSITY

分组	参数	CR	PR	PD	SD
A	淋巴结	无 $\geq 1.5$ cm	较基线缩小 $\geq 50\%^*$	较基线或缓解后增大 $\geq 50\%$	-49% 至 +49%变化
	肝脏和(或)脾脏大小	脾脏大小 $< 13$ cm, 肝脏大小正常	较基线缩小 $\geq 50\%$	较基线或缓解后增大 $\geq 50\%$	-49% 至 +49%变化
	全身症状	无	任何	任何	任何
	外周血淋巴细胞计数	正常	较基线减少 $\geq 50\%$	较基线增加 $\geq 50\%$	-49% 至 +49%变化
B	血小板	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ 或较基线增加 $\geq 50\%$	较基线减少 $\geq 50\%$ (继发于CLL)	-49% 至 +49%变化
	血红蛋白	$\geq 110$ g/L(无输血, 未用促红细胞生成素)	$\geq 110$ g/L 或较基线增加 $\geq 50\%$	较基线下降 $\geq 20$ g/L(继发于CLL)	增高 $< 110$ g/L 或较基线增加 $< 50\%$ 或较基线下降 $< 20$ g/L
	骨髓	正常细胞, 无CLL细胞, 无B淋巴小结	存在CLL细胞或B淋巴小结, 或未做	CLL细胞较基线增加 $\geq 50\%$	骨髓浸润无变化

- 外周血ALC(通过外周血细胞分类和计数) $<4 \times 10^9/L$ 。
- 体格检查未触及明显肿大淋巴结。
  - ✓ 临床试验中，如果入组前存在异常，需行颈胸腹盆腔CT扫描，淋巴结最长径应 $<1.5 \text{ cm}$ 。
- 体格检查未触及脾或肝肿大。
  - ✓ 临床试验中，反应评估时需行腹部CT扫描，无淋巴结肿大及脾肿大证据。建议脾肿大阈值：头尾向长度 $13 \text{ cm}$ 。但是，脾持续肿大可能与结局无关。定量测量肝肿大较难准确测量，肝脏局灶或者弥散性结节改变支持肝脏受累。
- 无疾病相关的全身症状。

- 血细胞计数的条件如下：
  - ✓ 中性粒细胞(ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 。
  - ✓  $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 。
  - ✓  $Hb \geq 110 \text{ g/L}$ (无红细胞输注)。

- 如果前面所有CR条件，需要进行骨髓全面评估（涂片+活检）
- 至少满足符合年龄相应的正常增生，细胞形态标准未见典型的CLL淋巴细胞。（非流式MRD）
- 结束治疗后的2个月，如果骨髓活检显示增生低下，应在4周或更长时间后，待外周血细胞计数恢复后重新活检。但是，自末次化疗结束后时间间隔不应超过6个月。
- 临床工作中，是否需要骨髓活检评估CR取决于经治医生。
- CRi :伴骨髓恢复不完全，是指持续存在明显与CLL无关的贫血、血小板减少或中性粒细胞减少，多由药物毒性所致。



- 旨在取得最大缓解深度临床试验，治疗后应检测MRD（阴性： $<10^{-4}$ ）。应记录评估MRD方法的敏感性及使用的组织类型(外周血或骨髓)。应报告MRD阴性的患者占所接受该治疗患者总数的比例(而不是占有有效者或达CR者的比例)。

- 确定为PR的患者，若既往异常者，至少A组中的一项和B组中的一项参数得到改善。如果治疗前A组及B组中只有一项参数异常，则此一项需得以改善。
- 持续1个月以上的全身症状应记录。

- **外周血**淋巴细胞计数减少至治疗前的50%。
- 与基线相比**淋巴结**缩小（影像扫描或触诊）定义如下：淋巴结大小缩小50%，包括
  - 与基线期影像或体检评估选定的相同的肿大淋巴结大小总和(临床试验确定的淋巴结数量上限为6个)。
- 无任何淋巴结增大，无新发增大的淋巴结（直径 < 1.5 cm）。小淋巴结（直径 < 1.5 cm）增大 < 25% 没有意义。
- 触诊或CT检查在肋缘下方的肿大**脾脏**缩小50%或恢复正常。治疗后持续脾肿大可能对CLL的结局影响较小。
- 触诊时在肋缘下方的肿大**肝脏**缩小50%或恢复正常。触诊或CT扫描测量的肝脏大小不是CLL累及肝脏的可靠方法，只有在肝脏肿大明确是由CLL累及时才应测量肝脏大小。

- **血细胞**计数应至少满足以下一项：
  - ✓  $PLT > 100 \times 10^9/L$ 或相对基线改善  $\geq 50\%$ 。
  - ✓  $Hb > 110 \text{ g/L}$ 或相对基线改善  $\geq 50\%$ ，且无输红细胞或促红细胞生成素支持。

- PR-L : PR with lymphocytosis. 某些治疗(如激酶抑制剂)可能导致淋巴细胞增多。在此类药物治疗过程中，外周血淋巴细胞增多是与药物使用有关，并不一定提示肿瘤负荷增加，但可能反映白血病细胞从淋巴组织释放到外周血的再分布过程。
- nPR : nodular PR. 临床试验骨髓活检可能存在淋巴小结(lymphoid nodule)，反映残留病灶。应通过免疫组化检测确定淋巴小结的性质。

# 疾病进展（至少满足下一项）

- **淋巴结肿大**：淋巴结肿大进展经常通过体格检查发现，应定期记录。对于CLL，影像学(CT扫描)的使用并不能提供多少疾病进展或复发的信息。如果观察到以下中的一项，则认为疾病进展：
  - – 出现任何新发病灶如淋巴结肿大(1.5 cm)、脾肿大、肝肿大或其他器官浸润。在新型抑制剂治疗期间可能出现短暂的淋巴结肿大，建议增加观察时间。
  - – 既往任何部位淋巴结(1.5 cm)最大直径增大50%。
- **脾脏增大**50%或新发的脾肿大。脾脏长径必须比基线时超过正常范围的部分增加50%(例如15 cm长的脾脏必须增加至16 cm)。如果既往无脾肿大或治疗过程中脾脏回缩，则脾肿大至少比基线水平增加2 cm。
- **肝肿大**：触诊时在肋缘下方的肿大肝脏增大50%或新发的肝肿大。触诊或CT扫描测量的肝脏大小不是CLL累及肝脏的可靠方法，只有在肝脏肿大明确是由CLL累及时才应测量肝脏大小。

- 外周血淋巴细胞增加50%，B淋巴细胞 $\geq 5 \times 10^9/L$ ，（PR-L除外）。临床试验的方案中应预先提出治疗后再分布现象。这种情况下，仅有淋巴细胞计数增加不是治疗失败或疾病进展的证据
- 转化为更侵袭的组织学(Richter综合征或Richter转化)。Richter转化诊断依赖于淋巴结或其他组织活检

- CLL直接导致的血细胞减少，与自身免疫性细胞减少无关。
  - ✓ 治疗期间：血细胞减少可能为多种治疗的不良反应，应详细评估。治疗期间，血细胞减少不能用以确定疾病进展。每一方案应规定药物剂量以管理相关血细胞减少。
  - ✓ 治疗后：在治疗结束后的至少3个月，任何进行性血细胞减少(与自身免疫性血细胞减少无关)，如Hb降低 $\geq 20$  g/L或降至 $< 100$  g/L，或PLT降低 $\geq 50\%$ 或降至 $< 100 \times 10^9/L$ ，如果骨髓活检与克隆性CLL细胞浸润增加引起的血细胞减少一致，不认为是治疗相关毒性，则定义为疾病进展。



- 疾病稳定(SD)：患者未达到CR或PR，也未达PD，被认为处于疾病稳定(等同于无反应)。

应被认为临床获益的治疗反应包括CR或PR，所有其他(如SD、无反应、PD或任何原因所致的死亡)应认为治疗失败。

# 无进展生存(PFS)、无事件生存(EFS) 和总生存(OS)



- **无进展生存(PFS)**定义为第一治疗日至出现PD的第一个征象或任何原因导致死亡的时间。
- **无事件生存(EFS)**定义为第一治疗日至出现PD的第一个征象或开始新治疗或因毒性或死亡退出试验的时间(无论哪个首先发生)。
- **总生存(OS)**定义为第一治疗日至死亡的时间。

- “至下次治疗时间” 定义为第一治疗日至因为CLL进展开始另一种治疗的时间。
- 持续治疗过程中需要注意评估反应持续时间，包括口服药物和化学(免疫)治疗治疗。
- 研究方案应提供持续治疗过程中治疗反应评估计划时间点的详细说明。缓解时间小于6个月者不认为具有临床意义。

- **复发**定义为已满足上述CR或PR的标准且持续6个月的患者出现疾病进展。
- **难治**性疾病定义为治疗失败或从最后一剂治疗后6个月内进展。

- 初治CLL
  - Chl vs Bend
- 复发难治CLL
  - BTK抑制剂：ICP-022(诺诚健华)
  - ABT-99：17p- CLL
  - PI3K $\delta$ 抑制剂
  - CAR-T
  - CD52

