

《双特异性 T 细胞衔接器治疗急性淋巴细胞白血病中国专家共识(2024 年版)》解读

马军¹ 赵东陆¹



专家简介:马军,主任医师,教授,博士生导师,哈尔滨血液病肿瘤研究所所长,中国临床肿瘤学会(CSCO)监事会监事长,亚洲临床肿瘤学会副主席,中国临床肿瘤学会白血病专业委员会主任委员,国家卫生健康委能力建设与继续教育中心肿瘤学科专家组组长,《白血病·淋巴瘤》杂志总编辑。

[摘要] 文章主要对《中华血液学杂志》发表的《双特异性 T 细胞衔接器治疗急性淋巴细胞白血病中国专家共识(2024 年版)》进行解读。作为 B 细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)领域目前唯一上市的双特异性 T 细胞衔接器分子,贝林妥欧单抗在多个临床研究中被证明能为 B-ALL 患者带来良好的生存获益和可管理的安全性。本解读深入分析贝林妥欧单抗的关键临床研究数据,立足当下,展望未来,探讨了 B-ALL 领域治疗格局改变的方向。

[关键词] 双特异性 T 细胞衔接器;免疫治疗;急性淋巴细胞白血病

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.11.001

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Interpretation of Chinese consensus for the bispecific T cell engager in the treatment of acute lymphoblastic leukemia(2024)

MA Jun ZHAO Donglu

(Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin, 150015, China)

Corresponding author: MA Jun, E-mail: majun0322@126.com

Abstract To interpret the Chinese consensus for the bispecific T cell engager in the treatment of acute lymphoblastic leukemia(2024), which was published in the *Chinese Journal of Hematology*. As the first and only approved bispecific T cell engager molecule, blinatumomab has been proven to provide significant survival benefits and manageable safety profiles in numerous clinical trials. This interpretation focuses on analyzing key clinical trial data for blinatumomab, discussing current findings, and exploring future directions for the evolving treatment landscape in B-cell acute lymphoblastic leukemia.

Key words bispecific T cell engager; immunotherapy; acute lymphoblastic leukemia

1 背景

不同于儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)高达 90% 以上的治愈率,成人 ALL 患者由于更高危的疾病特征以及对传统化疗耐受性更差,总体预后较差,治愈率仅约 40%。近年来,随着人们对疾病病理生理学和遗传学更深入的了解,在临床诊疗中采用危险分层的策略以及免疫靶向疗法的问世,成人 ALL 尤其是 B

细胞急性淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)患者的预后得到了很大提升。本文就中国临床肿瘤学会白血病专业委员会、中国临床肿瘤学会淋巴瘤专业委员会、中华医学会血液学分会和中国医师协会血液科医师分会共同发表的《双特异性 T 细胞衔接器治疗急性淋巴细胞白血病中国专家共识(2024 年版)》进行解读。

目前在全球获批应用于复发/难治性 B-ALL 的免疫靶向疗法包括贝林妥欧单抗、奥加伊妥珠单抗以及 CD19 CAR-T,其中贝林妥欧单抗还获批用

¹ 哈尔滨血液病肿瘤研究所(哈尔滨,150015)

通信作者:马军, E-mail: majun0322@126.com

引用本文:马军,赵东陆.《双特异性 T 细胞衔接器治疗急性淋巴细胞白血病中国专家共识(2024 年版)》解读[J]. 临床血液学杂志,2024,37(11):755-758. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.11.001.

于初治 B-ALL 患者巩固治疗[不论微小残留病(minimal residual disease, MRD)状态],以及用于首次完全缓解(CR1)和第 2 次完全缓解(CR2)患者的 MRD 清除。

2 从临床研究看贝林妥欧单抗对 B-ALL 治疗发展的推进

2.1 E1910 研究改变了 B-ALL 一线标准方案

贝林妥欧单抗是目前唯一一个获批用于初治 B-ALL 患者巩固治疗的免疫药物,主要依据其在 E1910 研究中亮眼的数据:加入贝林妥欧单抗巩固的试验组 3 年总生存(OS)率为 85%,3 年无复发生存率为 80%,均显著优于化疗组(分别为 68%, HR 0.41, 95% CI 0.23~0.73, $P=0.002$; 64%, HR 0.53, 95% CI 0.32~0.87)^[1]。

E1910 研究的结果改变了 B-ALL 一线的标准治疗方案,同时细分研究设计提示 B-ALL 治疗仍存在未满足的需求。基于该研究设计,所有患者先进行 2 个周期化疗诱导治疗,达到 CR/CRi 的患者继续接受 1 个周期化疗强化治疗,达到 CR 伴 MRD 阴性的患者随机分组至贝林妥欧单抗联合化疗组和单纯化疗组。该研究共招募了 488 例患者进入早期化疗诱导阶段,治疗后 395 例(81%)患者达到 CR/CRi,再经过化疗强化治疗后,仅 286 例(59%)患者顺利进入巩固治疗随机阶段。其他患者(约 41%)未能顺利进入巩固阶段治疗的原因包括疾病复发、化疗毒性作用、死亡、撤回知情同意以及早期移植。此外,入组的 488 例患者中,280 例(57%)患者为分子遗传学高风险,这可能是该研究中化疗诱导后 CR 率较低,部分患者未能进入巩固阶段的重要原因。E1910 研究方案设计于 2013 年之前,当时研究者们对贝林妥欧单抗的疗效特性认识仍较保守,因此在巩固阶段才加入贝林妥欧单抗。

随着贝林妥欧单抗在临床中使用经验的不断积累,在 B-ALL 治疗的更早阶段启用免疫靶向药物,是否能进一步为患者带来获益? GOLDEN GATE 研究^[2]是正在进行的多中心 3 期随机对照研究,计划纳入 ≥ 55 岁的新诊断 Ph^{-} B-ALL 患者,接受 1 个周期贝林妥欧单抗联合低强度化疗诱导治疗,随后若患者达到 CR,则继续使用 1 个周期贝林妥欧单抗单药诱导,若患者未达到 CR,则继续接受 1 个周期贝林妥欧单抗联合低强度化疗诱导;巩固阶段使用 2 个周期化疗和 2 个周期贝林妥欧单抗联合或不联合低强度化疗;维持阶段为 3 个周期化疗和 1 个周期贝林妥欧单抗交替进行,共 15 个周期。该研究将贝林妥欧单抗的治疗从诱导贯穿至维持阶段,旨在让患者从免疫疗法中最大获益。目前报道了安全导入期的初步数据^[3]:14 例老年患者接受贝林妥欧单抗联合低剂量化疗的整体安全性可耐受,疗效良好,92.9% 的患者在治疗第 14 周(完成 2 个诱导周期)时均达到 CR,其中 84.6%

达到 MRD 阴性,为贝林妥欧单抗在一线治疗中进一步前移提供了初步依据。

2.2 免疫靶向疗法为老年 B-ALL 患者带来降低化疗强度,甚至无化疗治疗的可能

新诊断的老年 B-ALL 患者常常无法耐受儿童样化疗方案,尤其是同时存在其他基础疾病的患者,如糖尿病、心血管疾病等。由于贝林妥欧单抗良好的安全性,GMALL 协作组针对 ≥ 55 岁的新诊断 B-ALL 患者设计了 BOLD 研究^[4]:诱导阶段包括 1 个周期减低强度的化疗和 1 个周期贝林妥欧单抗治疗,巩固阶段为 3 个周期贝林妥欧单抗替代部分化疗后与 GMALL 原方案中根据年龄调整的巩固化疗周期(HDMTX/ASP, HDAC, 再诱导)交替,维持阶段为化疗。对比 GMALL 的化疗历史数据(CR 率 78%, MolCR 率 55%, 3 年 OS 率 49%),BOLD 研究结果显示新方案显著提升了老年 B-ALL 患者缓解率和生存率[低剂量化疗及 1 个周期贝林妥欧单抗诱导后 CR/CRu 率 85%, MolCR 率 82% ($P=0.006$), 3 年 OS 率 67% ($P=0.08$)]。该研究不仅在疗效上为患者带来良好获益,同时诱导和巩固阶段治疗相关死亡率明显降低,安全性上相较于传统化疗亦更胜一筹。

随着更多免疫靶向药物的问世, B-ALL 患者的治疗选择和治疗格局也在不断发生改变。ALLIANCE A041703 研究^[5]探索了在 ≥ 60 岁初治 Ph^{-} B-ALL 患者中使用无化疗方案的可行性。该研究诱导阶段为 2 个周期奥加伊妥珠单抗,巩固阶段为至少 2 个周期贝林妥欧单抗。目前入组 33 例患者,中位年龄 71 岁,诱导和巩固后的 CR 率分别为 85% 和 97%。中位随访 22 个月时,1 年的无事件生存(EFS)率达 75% (95% CI 61%~92%),达到了研究预设的成功标准。该方案为老年患者带来了可持续的疾病缓解,安全性可耐受,期待更多数据的披露。

2.3 BCR::ABL1 酪氨酸激酶抑制剂联合贝林妥欧单抗为 Ph^{+} B-ALL 患者提供高效、低毒的无化疗选择

Ph^{+} B-ALL 的发病率随着患者的年龄增长而增加,在 ≥ 60 岁的 B-ALL 患者中, Ph^{+} 患者的比例约 50%^[6-7]。自 2000 年以来,随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)问世, Ph^{+} B-ALL 患者的生存率得到了明显提升。随着 TKI 不断更新,化疗联合 TKI 以及移植治疗模式下患者的长期生存结局亦逐步改善(HCVAD+伊马替尼, 3 年 OS 率 48%; HCVAD+达沙替尼, 3 年 OS 率 60%; HCVAD+ponatinib, 3 年 OS 率 79%^[8])。

鉴于 ponatinib 和贝林妥欧单抗各自单药在 Ph^{+} B-ALL 中的显著疗效, MD Anderson 癌症中心开展的 II 期临床研究探索无化疗方案:贝林妥欧单抗联合 ponatinib 在初治 Ph^{+} B-ALL 患者中的

疗效和安全性^[9-10]。该研究中 ponatinib 采用了根据治疗反应来调整剂量的策略,明显降低了 ponatinib 相关心血管事件的发生率^[11]。该研究中仅 1 例患者接受了异基因造血干细胞移植,总体队列的 2 年 EFS 率达 77%,2 年 OS 率为 89%^[9-10]。证明了贝林妥欧单抗联合 ponatinib 一线治疗 Ph⁺B-ALL 疗效显著,并且安全性良好,Ph⁺B-ALL 患者在免除化疗和移植的情况下,亦可能获得长期生存。

2.4 在复发或难治性 B-ALL 的治疗中贝林妥欧单抗是唯一通过随机对照 3 期临床试验(TOWER)证明显著优于化疗的免疫疗法,同时贝林妥欧单抗能有效清除 MRD,作为移植或 CAR-T 前的桥接方案安全可靠

贝林妥欧单抗是目前唯一被 3 期随机对照研究(TOWER)证明,相比于传统化疗可显著改善复发或难治性(R/R)B-ALL 患者生存的免疫疗法,延长总生存(4 个月,HR=0.71,P=0.01)^[12]。在患者首次复发时应用贝林妥欧单抗,疗效获益更加显著,中位 OS 分别为 11.1 个月和 5.3 个月(HR=0.6)^[13]。此外,BLAST 研究证明在使用至少 3 个周期强化疗清除 MRD 失败的患者中,经过 1 个周期贝林妥欧单抗治疗后 MRD 缓解率高达 88%,其中 80%为 MRD 的 CR^[14]。这一研究结果促使贝林妥欧单抗成为目前唯一被 FDA 批准用于 CR1 或 CR2 患者清除 MRD 的治疗药物。

鉴于贝林妥欧单抗清除 MRD 疗效可靠、起效迅速、使用便利,其桥接移植的成功率显著高于传统化疗。在计划移植的人群中开展的 COG AALL-1331 研究显示,贝林妥欧单抗组的移植率显著高于传统化疗组(70% vs 43%,P<0.001)^[15]。Badar 等^[16]回顾性收集了 106 例 R/R B-ALL 患者使用贝林妥欧单抗后接受异基因造血干细胞移植的临床数据,其中 87%在贝林妥欧单抗治疗后直接桥接移植,所有患者移植后 2 年 PFS 率和 2 年 OS 率分别为 48%和 58%;移植后 3 个月累积的 3/4 级急性移植物抗宿主病发生率为 9.9%,移植后 2 年的累积严重慢性移植物抗宿主病发生率为 34.4%^[16]。该真实世界数据提示贝林妥欧单抗桥接移植疗效可靠,安全性良好,有助于提升 R/R B-ALL 患者的整体生存预后。

多中心回顾性研究(n=420)发现,贝林妥欧单抗治疗后反应良好的患者(Blina-CR)后续使用 tisagenlecleucel 或其他研究型 CD19 CAR-T 的疗效与既往未使用贝林妥欧单抗的患者(No Blina)相似(CAR-T 治疗后反应率分别为 92.9%和 93.5%,CAR-T 治疗后 6 个月 EFS 率分别为 66.9%和 72.6%),而使用贝林妥欧单抗时疗效不佳(Blina-No CR)患者后续使用 CAR-T 时疗效显著更差(CAR-T 治疗后反应率为 64.5%,P<0.000 1;CAR-T 治疗后 6 个月 EFS 率为 27.3%,

P<0.000 1)^[17]。另一项纳入 152 例成人患者使用 Brexucabtagene autoleucel(brexu-cel)的回顾性研究(ROCCA)也得出相似的结论,前序经贝林妥欧单抗治疗有反应或未经贝林妥欧单抗治疗的患者 1 年 OS 率显著高于贝林妥欧单抗治疗无反应的患者(65%和 71% vs 32%,P<0.000 1)^[18]。此外,多项研究发现 CAR-T 治疗前高疾病负荷是影响 CAR-T 治疗后效果的不利因素^[17,19]。因此,Marschollek 等^[20]报道了单中心 7 例患者应用贝林妥欧单抗降低患者疾病负荷后桥接 CD19 CAR-T 的成功经验。相比于化疗,CAR-T 治疗前使用贝林妥欧单抗降低肿瘤负荷的安全性更高,疗效确切,并且无明显的证据证明其会影响后续 CAR-T 治疗的疗效。

3 贝林妥欧单抗临床应用管理的要点介绍

总体而言,贝林妥欧单抗的安全性良好,显著优于传统化疗,在其应用过程中有一些需要注意的管理要点^[20-21]:①用药前建议使用低强度化疗或激素进行减瘤处理,以降低细胞因子释放综合征的风险,使患者疗效获益最大化;②随着临床工作者对贝林妥欧单抗应用经验的不断积累,建议评估患者耐受良好、临床稳定后进行门诊或居家输注,以提高患者治疗期间生活质量,降低院内感染风险,改善医疗资源利用;③贝林妥欧单抗相关的免疫不良反应主要包括细胞因子释放综合征和神经毒性,≥3 级事件在真实世界研究中发生率不高(成人分别为 3%和 7%^[22],儿童分别为 1.8%和 5.5%^[23]),大多发生于治疗早期(中位发生时间分别为输注开始后 2 天和 9 天^[23]),通过用药前使用激素或低强度化疗药物降低患者疾病负荷,及时识别不良事件症状,给予支持治疗或激素干预大多可逆、可管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults[J]. N Engl J Med, 2024, 391(4): 320-333.
- [2] Jabbour E. Blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy treatment for older adults with newly diagnosed Philadelphia(Ph)-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) is well tolerated and efficacious: safety run-in results for the phase 3 randomized controlled Golden Gate Study [C]. Poster presented at: 64th American Society of Hematology(ASH) Annual Meeting; December 10-13, 2022; New Orleans, LA, and virtual. Poster 2732.
- [3] Jabbour E, Aldoss I, Fleming S, et al. Blinatumomab alternating with low-intensity chemotherapy (LIC) in older adults with newly diagnosed B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL): safety run-in follow-up for the phase 3 Golden Gate Study[C]. EHA Library, 2024, 420480; P416.

- [4] Gökbuget N, Schwartz S, Faul C, et al. Dose Reduced Chemotherapy in Sequence with Blinatumomab for Newly Diagnosed Older Patients with Ph/BCR::ABL Negative B-Precursor Adult Lymphoblastic Leukemia (ALL): Preliminary Results of the GMALL Bold Trial[J]. *Blood*, 2023, 142(Supplement 1):964-964.
- [5] Wieduwilt M, Yin J, Kour O, et al. Chemotherapy-free treatment with inotuzumab ozogamicin and blinatumomab for older adults with newly-diagnosed, Ph-negative, CD22-positive, B-cell acute lymphoblastic leukemia: ALLIANCE A041703 [C]. EHA, 2023, S117.
- [6] Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E. Optimizing the treatment of acute lymphoblastic leukemia in younger and older adults: new drugs and evolving paradigms [J]. *Leukemia*, 2021, 35(11):3044-3058.
- [7] Jabbour E, Pui CH, Kantarjian H. Progress and innovations in the management of adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(10):1413-1420.
- [8] Jabbour E, Haddad FG, Short NJ, et al. Treatment of Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia-From Intensive Chemotherapy Combinations to Chemotherapy-Free Regimens: A Review[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(9):1340-1348.
- [9] Short N, Jabbour E, Jain N, et al. A chemotherapy-free combination of ponatinib and blinatumomab for patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Subgroup analysis from a Phase II Study [C]. EHA Library, 2023, S118.
- [10] Haddad FG, Jabbour E, Short NJ, et al. Chemotherapy-Free Combination of Blinatumomab and Ponatinib in Adults with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Updates from a Phase II Trial [J]. *Blood*, 2023, 142:2827-2829.
- [11] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial [J]. *Blood*, 2018, 132(4):393-404.
- [12] Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):836-847.
- [13] Dombret H, Topp MS, Schuh AC, et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(9):2214-2222.
- [14] Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2018, 131(14):1522-1531.
- [15] Brown PA, Ji L, Xu X, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(9):833-842.
- [16] Badar T, Szabo A, Litzow M, et al. Multi-institutional study evaluating clinical outcome with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after blinatumomab in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia: real-world data [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(8):1998-2004.
- [17] Myers RM, Taraseviciute A, Steinberg SM, et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(9):932-944.
- [18] Gupta VK, Roloff GW, Muffy LS, et al. Impact of Prior Response to Blinatumomab on Outcomes of Brexucabtagene Autoleucel (Brexu-cel) in Adult Patients with Relapsed or Refractory (r/r) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL): Results from the Real-World Outcomes Collaborative of CAR-T in Adult ALL (ROCCA) [J]. 2023, *Blood*, 142(supplement 1):2119.
- [19] Schultz LM, Baggott C, Prabhu S, et al. Disease Burden Affects Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Lymphoblastic Leukemia After Commercial Tisagenlecleucel: A Pediatric Real-World Chimeric Antigen Receptor Consortium Report [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(9):945-955.
- [20] Marschollek P, Liszka K, Mielcarek-Siedziuk M, et al. Blinatumomab Prior to CAR-T Cell Therapy-A Treatment Option Worth Consideration for High Disease Burden [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11):2915.
- [21] Bonifacio M, Papayannidis C, Lussana F, et al. Real-World Multicenter Experience in Tumor Debulking Prior to Blinatumomab Administration in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Front Oncol*, 2022, 11:804714.
- [22] Stein AS, Larson RA, Schuh AC, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Adv*, 2018, 2(13):1522-1531.
- [23] Locatelli F, Zugmaier G, Mergen N, et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(7):77.

(收稿日期:2024-08-27)