

奥雷巴替尼治疗慢性髓系白血病的研究进展

余甜¹, 余涛^{2*}

¹三峡大学基础医学院, 湖北 宜昌

²三峡大学附属仁和医院血液科, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年7月8日; 录用日期: 2023年8月2日; 发布日期: 2023年8月9日

摘要

在慢性粒细胞白血病患者中, 野生型及发生继发性突变的BCR-ABL1融合基因, 会激活下游信号通路, 导致癌症的发生。然而BCR-ABL1的突变赋予了耐药的发生, 潜在影响了酪氨酸激酶抑制剂治疗慢粒的有效性。其中, 突变率最高的是T315I, 它对所有的一代、二代TKI耐药, 虽普纳替尼与阿西米尼对其有一定的疗效, 但普纳替尼较高的副反应发生率, 如心血管毒性及肝毒性, 仍让一部分患者陷入困境, 且两者均未在中国上市, 购买不易。因此, 由我国研制的第三代酪氨酸激酶抑制剂奥雷巴替尼, 解决了我国伴T315I突变的慢粒患者的治疗空白。奥雷巴替尼在目前的临床试验中展现出了良好的有效性和安全性, 未来是值得期待的。

关键词

酪氨酸激酶抑制剂, 奥雷巴替尼, 慢性粒细胞白血病, T315I突变

Research Progress of Olverembatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

Tian Yu¹, Tao Yu^{2*}

¹College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang Hubei

²Department of Hematology, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Jul. 8th, 2023; accepted: Aug. 2nd, 2023; published: Aug. 9th, 2023

Abstract

In patients with chronic myeloid leukemia, wild type and secondary mutation of BCR::ABL1 fusion gene can activate downstream signaling pathways, leading to the occurrence of cancer. However,

*通讯作者。

mutations in BCR::ABL1 confer resistance, potentially affecting the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of CML. T315I has the highest mutation rate, which is resistant to all first-generation and second-generation TKIs. Ponatinib and asciminib have a certain effect on it, but the high incidence of side effects of ponatinib, such as cardiovascular toxicity and liver toxicity, still makes some patients in trouble. Neither is listed in China, making it difficult to buy. Therefore, the third-generation tyrosine kinase inhibitor Olverembatinib developed by China has solved the treatment gap of patients with CML with T315I mutation in China. In the current clinical trials, Olverembatinib has shown good efficacy and safety, and the future is worth looking forward to.

Keywords

Tyrosine Kinase Inhibitor, Olverembatinib, Chronic Myeloid Leukemia, T315I Mutation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

自 20 世纪以来, 靶向治疗和免疫抑制剂的应用开创了血液肿瘤管理的新局面, 慢粒治疗也因此迎来了革新。慢性髓系白血病(CML)是一种骨髓增生性肿瘤, 发病率为每 10 万成人 1~2 例。它约占成人新诊断白血病病例的 15%, 发病的中位年龄在 67 岁。9 号染色体与 22 号染色体发生易位, 从而形成 BCR-ABL 融合基因, 其编码的蛋白质为 P210, 它具有酪氨酸激酶活性, 催化多种酪氨酸残基磷酸化, 激活下游多种信号转导途径, 促进细胞恶性增殖, 最终导致慢性白血病的发生。在 CML 患者中, 95% 费城染色体为阳性, 而酪氨酸激酶抑制剂旨在靶向 Ph⁺造血干细胞中引起白血病转化的 BCR-ABL 癌基因产物。慢粒分为三个阶段: 慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BP), 未经治疗的 CP-CML 最终将在平均 3 至 5 年内进展为 AP-CML 或 BP-CML [1]。2001 年, 伊马替尼的引入, 使慢性粒细胞白血病从恶性血液肿瘤逐渐过渡到慢性可控制性疾病; 二代 TKI 达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼的产生又使更快、更深的分子学反应成为了现实, 虽然现在慢粒患者的预后和总生存期很可观, 但耐药的出现与不良预后和更高的疾病进展相关[2] [3] [4]。在 Busque 等人的一项研究中, 一线 TKI 治疗后治疗失败的原因约 57% 是由于不耐受, 43% 是由于耐药。然而, 随着后续治疗失败, 不耐受成为治疗失败的更常见原因, 并且经常在同一患者中复发[5]。因此, 药物性耐药的出现, 成了慢粒管理中的一项巨大挑战。

2. 酪氨酸激酶抑制剂的耐药机制

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)耐药是一个多因素的结果, 其机制主要分为 BCR-ABL1 依赖性和非依赖性[6]。BCR-ABL1 非依赖性耐药机制主要包括激活参与白血病发生的下游或新生途径、药物转运体的异常活性、白血病干细胞的持久性、miRNA 的表达调控等; 而依赖性耐药主要是 BCR-ABL 激酶区突变, 其次是 BCR-ABL 激酶区外突变、复合突变、BCR-ABL 过表达[7]。BCR-ABL 激酶区突变包括: P-loop、Gatekeeper 残基、SH2 结合区和 C-lobe、活化 loop, 其中最常见的是 P 环突变和 T315I 突变。这些突变赋予了 TKI 与 CML 的疾病进展和预后不良有关。T315I 是 TKIs 在阻断 ATP 与 ABL 激酶结合的关键残基之一。而 T513I 的突变不利于 TKIs 与激酶 ATP 结合域的氢键作用; 此外, 还可能与 ABL 激酶的构象改变有关, 从而抑制 TKIs 发挥抗 BCR-ABL 作用[8]。我国一项大型研究分析显示, 在伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼耐药患者中 T315I 突变最常见, 其突变检出率分别为 12.3%、27.3% 和 34.1% [9]。第三代普纳替尼和第四代阿

西米尼可以有效抑制 T315I。普纳替尼是多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 其关键的分子结构乙炔基与 I315 残基形成的范德华力, 增加其与 ATP 结合口袋的结合力[10], 但由于其心血管风险和肝毒性, 被 FDA 提出了黑框警告。除此之外, 非单一突变或复合突变被认为是导致慢粒患者对普纳替尼耐药的主要原因[11]。与 ATP 竞争性 TKIs 相比, 阿西米尼作为靶向 C-lobe 上的肉豆蔻酰结合口袋的变构抑制剂, 且对包括 T315I 在内的 ATP 结合位点突变的 TKIs 耐药细胞保持活性[12], 但由于其并未在中国上市, 获取不易, 也不是最优选。随着越来越多耐药的发生, 新一代的 BCR-ABL 抑制剂不仅要克服 T315I 耐药, 还期望其可以对多种 BCR-ABL 突变体表现出广泛的抑制。

3. 奥雷巴替尼的有效性

奥雷巴替尼(曾用名: DP00605, D824, GZD824, HQP135I, 耐克替尼, 奥瑞巴替尼)是中国研发的口服第三代 BCR-ABL 抑制剂。它采用支架跳跃策略, 形成了广泛的供体-受体氢键网络, 紧密结合磷酸化或非磷酸化形式的 BCR-ABL 激酶[13]。在任等构建的异种移植肿瘤的小鼠模型中, 分析发现奥雷巴替尼可以有效抑制由野生型 BCR-ABL1 及其突变体所驱动生长的 Ba/F3 细胞增殖, 并显著提高了携带了 T315I 的小鼠存活率[8]。2021 年 11 月, 获 NMPA 标准上市用于治疗任何酪氨酸激酶抑制剂耐药。2022 年 CSCO《恶性血液病诊治》中添加“奥雷巴替尼”作为伴 T315I 耐药和既往接受过 TKI 治疗的进展期患者的选择[14]。

江等开展了奥雷巴替尼的一期临床试验, 入组了 101 人(慢性期: 86 人, 加速期: 15 人), 其中有 84 人(83%)接受过至少两种以上的酪氨酸激酶抑制剂治疗, 有 63 人(62%)存在 T315I 突变, 有 12 例存在复合突变。经过 5 年的随访, 在处于慢粒慢性期的患者中, 100% 患者实现了 CHR, 71.3% 的患者实现了 CCyR, 55.3% 达到了 MMR。加速期患者达到 CHR、CCyR、MMR 分别为 85.7%、40%、40%。可以看出奥雷巴替尼对于大部分耐药患者有一定的有效性。慢性期且携带 T315I 突变的患者实现 CHR、MCyR、MMR 的比例分别为 100%、83.7%、73.1%; 加速期携带 T315I 突变者中也有 80%、54.5% 及 54.5% 分别实现上述指标。令人惊喜的是, 相比其他突变, 合并 T315I 单突变的缓解率更高, 显示出奥雷巴替尼对其的特异性。除此之外, 在 12 例复合突变中, 有 7 例实现了 MMR, 3 例实现了 MR4.5 [15]。Zabriskie 等及 Gibbons 等人的研究表明 1) 绝大多数复合突变体可能对所有第二代 TKIs 具有高度耐药性; 2) 一些化合物突变体甚至可能对普纳替尼具有挑战性[16] [17]。而在此研究中也展现了奥雷巴替尼对复合突变的良好作用。但由于样本量过小, 未来还需要更大的样本去证实。

HQP135I-CC201 和 HQP135I-CC202 是江等人开展的二期临床实验, 招募的患者均为携带了 T315I 的患者, 旨在评估奥雷巴替尼针对这类患者的疗效和安全。入组了 64 例患者, 其中慢性期有 41 人, 中位年龄为 47 岁; 加速期有 23 人, 中位年龄为 41 岁。经过三年的随访, 慢性期的患者中, 100% 实现了 CHR, 82.9% 实现了 MCyR, 70.7% 实现了 CCyR, 58.5% 实现了 MMR。36 个月的无进展生存率为 86.3%, 总生存率为 95.1%。加速期患者, 有 78.3% 患者获得 MaHR, 52.2% 患者获得 MCyR, 52.2% 患者获得 CCyR, 47.8% 患者获得 MMR。3 年的 PFS 为 57.1%, OS 为 69.6% [18]。二期实验和一期实验结果相似, 再次证明了奥雷巴替尼对于 T315I 耐药患者存在较为良好的有效性。

在美国的这项多中心、随机试验中, 报告了奥雷巴替尼在所有期的慢粒患者和费城染色体阳性的急淋患者中的有效性[19]。入组了 30 例患者, 其中 CML-CP 有 23 例、CML-AP 有 4 例、CML-BP 有 1 例, Ph+ ALL 有 1 例。30 例患者中接受 2、3、4 和 ≥ 5 种 TKIs 分别为 1 例(3.3%)、7 例(23.3%)、8 例(26.7%) 和 9 例(30.0%)。另外, 共有 21 例(70.0%) 患者接受了普纳替尼的预处理; 阿西米尼预处理 5 例(16.7%); T315I 突变 12 例(40.0%)。在 21 例可评估疗效的患者中, 17 例可以评估细胞遗传学反应, 其中 10 例(58.8%) 实现了 CCyR; 在 21 例患者中有 9 例(42.9%) 实现了 MMR。CML-AP/BP/Ph+ ALL 中有 50% 实现了 MCyR,

25%实现了 CCyR, 40%实现了 MMR。除此之外, 在 21 例患者中, T315I 突变者有 8 例, 非 T315I 突变者, 其达到 CCyR、MMR 分别为 62.5% vs 55.6%和 50.0% vs 38.5%。既往使用普纳替尼治疗慢粒失败的患者中, 在使用奥雷巴替尼后, 有 55.6%获得 CCyR, 54.5%获得了 MMR。在既往对阿西米尼耐药的 5 例患者中有 4 例得到了缓解。该实验同样证实了奥雷巴替尼在治疗难治性慢性粒细胞白血病, 特别是携带 T315I 的优越性。但值得注意的是, 该实验设计拓宽了研究对象的范围, 初步证明了对不同人种、多线 TKI 治疗失败、对普纳替尼及阿西米尼耐药、处于 CML 不同时期的患者都有一定的效果。

4. 奥雷巴替尼的安全性

奥雷巴替尼, 在小鼠模型中初步验证了其对于参与心脏复极的钾通道没有明显的抑制作用, 心脏毒性作用小[8]。同时在数个临床试验中展示出了更好的安全性, 并未发现明显的心血管及血栓栓塞事件。一期实验中大多数都为 1~2 级不良反应。在 101 例患者中, 非血液学不良反应中, 有 85.1%患者表现出皮肤色素沉着; 其次为高甘油三酯血症(10.9%)。在超过 3 级的血液学不良反应中, 血小板减少症占 51.5%, 白细胞减少者占 20.8%, 贫血患者占 16.8% [15]。在二期实验中, 慢性期患者最常见的血液学不良反应分别是急性血小板减少症(70.7%)、贫血(70.7%)、白细胞减少(51.2%)、中性粒细胞减少(41.4%), 而非血液学反应中较为常见的是皮肤色素沉着(56.1%)、肌酸激酶升高(56.1%)、ALT 升高(43.9%)、AST 升高(36.6%)。对于加速期患者, 血小板减少症、贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少分别在 78.3%、69.6%、56.5%、26.1%的患者中出现, 当然也同样出现了色素沉着、蛋白尿、高脂血症等并发症[18]。在江等人的随访期间, 发现除了皮肤、色素沉着及蛋白尿以外, 其他的与治疗相关的不良反应会随着时间的推移而下降。大多数严重不良反应通过调整剂量或者停药也能控制住[13]。反观普纳替尼, 在 PACE 试验中, 严重动脉闭塞事件(心脑血管和外周血管)和静脉血栓栓塞事件分别发生在 31%和 6%的患者中[20]。一项比较一线 TKI 相关的心血管和动脉血栓不良事件的临床实验中, 接受普纳替尼的心血管及动脉血栓风险最高, 其患病率分别为 40.7 (27.9~59.4)和 9.0 (4.1~20.1) [21]。Byrgazov 等研究表明即使减低普纳替尼剂量, 对于复合突变者也有可能不足以预防严重不良反应[22]。因此, 比起普纳替尼, 奥雷巴替尼似乎安全性更高, 但未来还需要更多证据支持其安全性。

5. 展望

奥雷巴替尼在携带 T315I 突变的慢粒患者中展现了良好的疗效和安全性, 这为难治性慢性粒细胞白血病患者带来了福音, 并有望成为对第三代普纳替尼和阿西米尼耐药患者的挽救方案。由于现有的临床研究入组的都是大于等于 18 岁的成人, 且尚无证据表明奥雷巴替尼及其分解产物是否会分泌入人乳, 对婴儿或乳汁的影响, 未来还需要进一步扩大研究对象的范围。

参考文献

- [1] Deininger, M.W., Shah, N.P., Altman, J.K., *et al.* (2020) Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **18**, 1385-1415.
- [2] Cortes, J.E., Saglio, G., Kantarjian, H.M., *et al.* (2016) Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 2333-2340. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899>
- [3] Hochhaus, A., Saglio, G., Hughes, T.P., *et al.* (2016) Long-Term Benefits and Risks of Frontline Nilotinib vs Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: 5-Year Update of the Randomized ENESTnd Trial. *Leukemia*, **30**, 1044-1054. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.5>
- [4] Cortes, J.E., Gambacorti-Passerini, C., Deininger, M.W., *et al.* (2018) Bosutinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results from the Randomized BFORE Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 231-237. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>

- [5] Busque, L., Harnois, M., Szuber, N., *et al.* (2022) S159: Québec CML Research Group Analysis of Treatment Patterns in Chronic Myelogenous Leukemia: Switching Is Driven by Intolerance and Similar across Tyrosine Kinase Inhibitors and Lines of Treatment. *HemaSphere*, **6**, 60-61. <https://doi.org/10.1097/01.HS9.0000843528.26169.66>
- [6] Réa, D. and Hughes, T.P. (2022) Development of Asciminib, a Novel Allosteric Inhibitor of BCR-ABL1. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **171**, Article ID: 103580. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103580>
- [7] Scalzulli, E., Carmosino, I., Bisegna, M.L., *et al.* (2022) CML Resistant to 2nd-Generation TKIs: Mechanisms, Next Steps, and New Directions. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **17**, 198-205. <https://doi.org/10.1007/s11899-022-00683-3>
- [8] Ren, X., Pan, X., Zhang, Z., *et al.* (2013) Identification of GZD824 as an Orally Bioavailable Inhibitor That Targets Phosphorylated and Nonphosphorylated Breakpoint Cluster Region-Abelson (Bcr-Abl) Kinase and Overcomes Clinically Acquired Mutation-Induced Resistance against Imatinib. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**, 879-894. <https://doi.org/10.1021/jm301581y>
- [9] 石大雨, 秦亚溱, 赖悦云, 等. BCR-ABL 激酶区突变在酪氨酸激酶抑制剂耐药慢性髓性白血病患者中的分布及其影响因素[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(6): 469-476.
- [10] O'Hare, T., Shakespeare, W.C., Zhu, X., *et al.* (2009) AP24534, a pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer Cell*, **16**, 401-412. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.028>
- [11] Deininger, M.W., Hodgson, J.G., Shah, N.P., *et al.* (2016) Compound Mutations in BCR-ABL1 Are Not Major Drivers of Primary or Secondary Resistance to Ponatinib in CP-CML Patients. *Blood*, **127**, 703-712. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-660977>
- [12] Qiang, W., Antelope, O., Zabriskie, M.S., *et al.* (2017) Mechanisms of Resistance to the BCR-ABL1 Allosteric Inhibitor Asciminib. *Leukemia*, **31**, 2844-2847. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.264>
- [13] Jiang, Q., Li, Z., Qin, Y., *et al.* (2022) Olverembatinib (HQP1351), a Well-Tolerated and Effective Tyrosine Kinase Inhibitor for Patients with T315I-Mutated Chronic Myeloid Leukemia: Results of an Open-Label, Multicenter Phase 1/2 Trial. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, 113. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01334-z>
- [14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性血液病诊疗指南(2022) [Z]. 2022.
- [15] Jiang, Q., Li, Z.R., Qin, Y.-Z., *et al.* (2022) A Five-Year Follow-up on Safety and Efficacy of Olverembatinib (HQP1351), a Novel Third-Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Patients with TKI-Resistant Chronic Myeloid Leukemia (CML) in China. *Blood*, **140**, 198-199. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170868>
- [16] Zabriskie, M.S., Eide, C.A., Tantravahi, S.K., *et al.* (2014) BCR-ABL1 Compound Mutations Combining Key Kinase Domain Positions Confer Clinical Resistance to Ponatinib in Ph Chromosome-Positive Leukemia. *Cancer Cell*, **26**, 428-442. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.07.006>
- [17] Gibbons, D.L., Priel, S., Posocco, P., *et al.* (2014) Molecular Dynamics Reveal BCR-ABL1 Polymutants as a Unique Mechanism of Resistance to PAN-BCR-ABL1 Kinase Inhibitor Therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, 3550-3555. <https://doi.org/10.1073/pnas.1321173111>
- [18] Jiang, Q., Li, Z.R., Hou, Y., *et al.* (2022) Updated Results of Pivotal Phase 2 Trials of Olverembatinib (HQP1351) in Patients (Pts) with Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)-Resistant Chronic- and Accelerated-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP and CML-AP) with T315I Mutation. *Blood*, **140**, 203-204. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-170698>
- [19] Jabbour, E., Koller, P.B., Oehler, V.G., *et al.* (2022) Olverembatinib (HQP1351) Overcomes Ponatinib Resistance in Patients with Heavily Pretreated/Refractory Chronic Myeloid Leukemia (CML) and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL). *Blood*, **140**, 200-202. <https://doi.org/10.1182/blood-2022-162387>
- [20] Cortes, J.E., Kim, D.W., Pinilla-Ibarz, J., *et al.* (2018) Ponatinib Efficacy and Safety in Philadelphia Chromosome-Positive Leukemia: Final 5-Year Results of the Phase 2 PACE Trial. *Blood*, **132**, 393-404. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-739086>
- [21] Jain, P., Kantarjian, H., Boddu, P.C., *et al.* (2019) Analysis of Cardiovascular and Arteriothrombotic Adverse Events in Chronic-Phase CML Patients after Frontline TKIs. *Blood Advances*, **3**, 851-861. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018025874>
- [22] Byrgazov, K., Lucini, C.B., Valent, P., *et al.* (2018) BCR-ABL1 Compound Mutants Display Differential and Dose Dependent Responses to Ponatinib. *Haematologica*, **103**, e10-e12. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.176347>