

新型口服布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂——泽布替尼

贺诗雨^{1,2}, 黄琳^{1*}

1. 北京大学人民医院 药剂科, 北京 100044; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191

【摘要】泽布替尼(Zanubrutinib)是国产自主研发的一款新型口服布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)选择性小分子抑制剂,用于治疗既往至少接受过1次治疗的成人套细胞淋巴瘤(MCL)患者和既往至少接受过1次治疗的成人慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)患者。2019年泽布替尼在美国以“突破性疗法”身份优先审批并批准上市,实现中国创新药在美国上市“零”的突破。2020年12月,泽布替尼在国内获批的2项淋巴瘤适应证均已纳入医保目录,这将为患者带来更多的福音。

【关键词】泽布替尼;布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂;慢性淋巴细胞白血病;小淋巴细胞淋巴瘤;套细胞淋巴瘤

【中图分类号】R979.1

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2021)08-0056-06

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.08.011

New oral Bruton tyrosine kinase inhibitor—Zanubrutinib

HE Shi-yu^{1,2}, HUANG Lin^{1*}

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocyte lymphoma, SLL)是一种成熟B淋巴细胞克隆增殖性肿瘤的2种不同表现^[1-2],约占新诊断非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的7%^[3]。在美国,CLL/SLL的年龄调整发病率为4.1/10万,是西方最常见的成人白血病^[4]。在我国,CLL/SLL的发病率较低,占新诊断白血病的3.5%^[5-6]。在过去的10年中,随着对其病理生物学有了更好的理解,CLL的治疗模式已从化学免疫疗法转向高效的靶向药物,如布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi)^[7]已经开始应用于一线和二线适应证^[4],并被写入美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐意见中^[2]。

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种罕见的NHL亚型,具有侵袭性的临床病程,长期存活率较低^[8]。MCL分别约占美国和欧洲所有恶性淋

巴瘤的4%和7%~9%。在中国,MCL占有恶性淋巴瘤的3.1%,占B细胞淋巴瘤的4.6%^[9]。MCL治疗的主流是免疫化疗联合治疗,最初的应答率很高,然而,几乎所有的患者最终都会复发^[9]。在过去的10年中,抑制BTK已经成为MCL的一种新的治疗策略,特别是对复发或难治(relapsed/refractory, R/R)的患者^[10]。

伊布替尼(Ibrutinib)是美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的第一类BTKi,然而,除BTK外,伊布替尼还抑制多种相关靶点,这种脱靶抑制导致了几种特定的毒性,如腹泻与皮疹、心房颤动、出血风险增加等。因此,耐药性和非靶点不良反应仍然是限制其用药的主要因素。

泽布替尼(商品名BRUKINSA,百悦泽)是由百济神州(北京)生物科技有限公司研发的一种高度选择性的第二代BTKi,相比伊布替尼,具有更高的靶标占有率以及更少的靶外结合,于2019年底被FDA优先审评并批准上市,2020年获中国国家药品监督管理

*通信作者:黄琳, E-mail: huanglin@pku.edu.cn

局(National Medical Products Administration, NM-PA)批准上市用于治疗既往至少接受过1次治疗的成人MCL患者和既往至少接受过1次治疗的成人CLL/SLL患者^[11]。本文对泽布替尼的药理作用及作用机制、药物代谢动力学、临床疗效评价等进行综述,旨在为临床合理用药提供参考。

1 药理作用及作用机制

BTKi是Tec非受体酪氨酸激酶家族的5个成员之一^[12],是B细胞抗原受体(B cell receptor, BCR)和细胞因子受体通路的信号分子。在B细胞中,布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)信号是激活B细胞增殖、转运、趋化和粘附所必需的途径^[13]。BTK的激活通过2个步骤进行:在激酶结构域的Y551位被Syk或Src激酶磷酸化,随后在SH3结构域的Y223位自动磷酸化^[12]。泽布替尼是BTK的小分子抑制剂,与BTK活性位点上的半胱氨酸残基第481位(C481)形成共价键,从而抑制其223位点酪氨酸磷酸化,进而抑制BTK活性^[13],见图1。

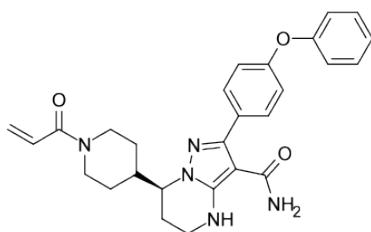


图1 泽布替尼的化学结构式

B细胞恶性肿瘤患者每日总剂量320 mg,24 h内外周血单个核细胞中BTK的中位稳态占有率维持在100%。在批准的推荐剂量下,稳态BTK在淋巴结中的中位占有率为94%~100%^[14]。在批准的推荐剂量下(每日2次160 mg或每日1次320 mg),对QTc间期无临床相关影响。尚未评估泽布替尼对高于治疗暴露水平的QTc间期的影响^[13]。

在体外,泽布替尼在抑制BTK方面与伊布替尼有相似的效价,但在抑制白细胞介素-2诱导型T细胞激酶(inducible T cell kinase, ITK)方面的效价比伊布替尼低约20倍^[15]。

2 药物代谢动力学

在B细胞恶性肿瘤患者中,泽布替尼的最大血药

浓度(C_{max})和血药浓度-时间曲线下面积(area under the plasma concentration-time curve, AUC)在40~320 mg(推荐日剂量的0.13~1倍)的剂量范围内几乎呈比例增加^[14]。泽布替尼口服后吸收迅速(中位 T_{max} 约为2 h),多次给药后蓄积最小^[14]。口服泽布替尼(每次320 mg,每日1次),给药达到稳态后,平均 C_{max} [变异系数(coefficient of variation, CV%)]为543 ng/mL(51%),平均 AUC_{0-24} (CV%)为2180 ng·h·mL⁻¹(41%)。160 mg每日2次给药达到稳态后的平均 C_{max} 和 AUC_{0-24} (CV%)分别为314 ng/mL(46%)和2295 ng·h·mL⁻¹(37%)^[13]。在一项I期研究中(NCT023443120),单次给药160和320 mg后,平均 C_{max} 分别为346和658 ng/mL^[14]。在健康受试者中服用高脂饮食(约1000卡路里,其中总热量的50%来源于脂肪)后,未观察到药物代谢动力学的临床显著差异^[13]。泽布替尼的平均表观分布容积(CV%)为881 L(95%),血浆蛋白结合率约为94%,全血-血浆浓度比为0.7~0.8。单次口服160或320 mg泽布替尼的平均半衰期约为2~4 h,表观清除率(CV%)为182 L/h(37%)^[13]。泽布替尼主要由细胞色素P450(CYP)3A代谢。体循环中没有主要活性代谢物。健康受试者单次口服320 mg的放射性标记的泽布替尼后,大约87%通过粪便排泄(原型占38%),8%通过尿排泄(原型不到1%)^[13]。

年龄(19~90岁)、性别、种族、体质量(36~140 kg)和轻度或中度肾功能损害对泽布替尼的药物代谢动力学的影响不具有临床意义,而严重肾功能损害(肌酐清除率<30 mL/min)和透析的影响尚不清楚^[13]。泽布替尼在肝损伤患者中的暴露量增加。由于严重肝损伤患者蛋白质结合减少,非结合性暴露量的增加超过总暴露量的增加^[16]。与肝功能正常者相比,轻度、中度和重度肝损伤患者的泽布替尼总AUC分别增加11%、21%和60%(游离AUC增加23%、43%和194%)^[13]。

3 临床疗效评价

3.1 套细胞淋巴瘤

在一项II期、开放标签、多中心单臂试验BGB-3111-206(NCT03206970)中,纳入86例曾接受过至少1种治疗的MCL中国患者,口服泽布替尼,每次160 mg,每日2次,直至疾病进展或出现不可接受的

毒性。患者的中位年龄为60.5岁(范围:34~75岁),多数为男性(78%)。之前最常见的是基于CHOP方案[环磷酰胺(Cyclophosphamide)、多柔比星(Doxorubicin)、长春新碱(Vincristine)、泼尼松龙(Prednisolone)](91%),其次是基于利妥昔单抗(74%)。MIPI评分低的占58%,中等的占29%,高风险的占13%。中位随访18.4个月,由独立审查委员会基于正电子发射断层成像-X线计算机断层成像仪(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)根据修订的恶性淋巴瘤缓解标准评估疗效结果。试验的主要疗效终点为总缓解率(overall response rate, ORR),包括完全缓解(complete response, CR)和部分缓解(partial response, PR)的病例,次要终点包括缓解持续时间(duration of response, DOR)、缓解时间、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和安全性。结果显示,72例(84%)患者达到了客观缓解,59例(68.6%)患者达到CR,13例患者(13.1%)达到PR。经过16.4个月的中位随访后,估计的中位DOR为19.5个月。经过19.2个月的中位随访后,估计的中位PFS为22.1个月,预计76%的患者存活,12个月内没有疾病进展^[9]。

另一项I期的开放标签、剂量递增、全球性、多中心、单臂B细胞恶性肿瘤试验BGB-3111-AU-003(NCT02343120),其中包括32例接受过泽布替尼治疗的MCL患者。泽布替尼口服剂量为每次160 mg,每日2次,或每日1次(320 mg)。曾接受治疗的MCL患者的中位年龄为70岁(范围:42~86岁),其中38%的患者为≥75岁的老年人。大多数患者是男性(69%)和高加索人(78%)。MIPI评分低的占28%,中等的占41%,高风险的占31%。试验的主要疗效终点为ORR。经过18.8个月的随访,27例(84%)达到ORR,其中7例患者(22%)达到CR,20例患者(62%)达到PR,中位DOR为18.5个月^[13]。

3.2 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤

BGB-3111-AU-003(NCT02343120)是第一个针对人类、开放标签、多中心的I期研究。其包括2个部分:剂量递增(第一部分)和队列扩大(第二部分)。根据第一部分的安全性以及药物代谢动力学和药物效应动力学数据,选择最大剂量(320 mg 每日1次或160 mg 每日2次)用于第二部分安全性和初步

疗效的进一步研究。共纳入94例患者,中位随访时间为13.7个月(0.4~30.5个月)。在可评估的78例患者中,ORR为96.2%(95%CI: 89.2~99.2),其中CR 2例(2.6%),PR 63例(80.8%),持续性淋巴细胞增多症(persistent lymphocytosis, PR-L) 10例(12.8%)。所有可评价疗效的del(17p)或tp53突变患者均有效 $[n=516; ORR=100\% (95\%CI: 79.4\sim 100.0)]$ 。初次治疗的患者和R/R患者的有效率相当(ORR: 100%和94.6%; CR: 4.5%和1.8%)。中位无进展存活率尚未达到,12个月估计无进展存活率为100%;2例患者进展为15.3和16.4个月^[14]。对122例CLL/SLL患者(22例初次治疗和100例R/R)进行了长期随访,持续ORR为97%。初次治疗和R/R患者的ORR相似^[17]。

另一项在中国开展的单臂、多中心的II期研究BGB-3111-205(NCT03206918)中,共91例患者(CLL 82例,SLL 9例)在中国11个中心入选并接受治疗。中位年龄为61岁(范围:35~87岁),57.1%为男性。入组患者口服泽布替尼(每次160 mg,每日2次)。中位随访时间15.1个月(0.8~21.2个月),16例(17.6%)患者停止治疗。R/R患者77例,其中CLL患者69例,SLL患者8例。ORR为84.6%(95%CI: 75.5~91.3),其中包括CR 3例(3.3%),PR 54例(59.3%),PR-L 20例(22%)。57例(62.6%)患者达到PR或更好。经过中位数12.9个月(0.8~20.4个月)的随访,估计87.2%的患者在12个月时既没有进展也没有死亡;PFS的中位数尚未观察到^[18]。

在开放性的III期SEQUOIA试验BGB-3111-304(NCT03336333)中,90例del(17p)突变的CLL/SLL患者治疗的ORR为92.2%(95%CI: 84.6~96.8)^[11, 19]。

4 安全性评价

在临床试验中,泽布替尼单一疗法在B细胞恶性肿瘤患者中普遍耐受性良好。对6项单一治疗试验(NCT03189524、NCT03206918、NCT03206970、NCT03145064、NCT03332173、NCT023435120)中来自NHL、华氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia, WM)和CLL/SLL患者的安全性数据进行了合并分析($n=671$)。患者服用泽布替尼(每次

160 mg,每日2次或每次320 mg,每日1次),治疗持续时间中位数为13.4个月。发生率 $\geq 10\%$ 的不良反应主要包括上呼吸道感染、绝对中性粒细胞计数减少、腹泻、皮疹、咳嗽、挫伤、贫血、血小板计数降低、尿路感染、血尿、疲劳和白细胞计数下降^[20]。57%的患者(31%与治疗有关)发生 ≥ 3 级的不良事件,最常见的不良事件(发生率 $\geq 3\%$)是中性粒细胞减少(14%)、贫血(8%)、中性粒细胞缺乏症(7%)、肺炎(5%)、血小板减少(4%)、肺部感染(4%)和高血压(3%)。36%的患者报告了严重的不良反应(12%与治疗有关),最常见的是肺炎(5%)、肺部感染(3%),其次有尿路感染(2%)、发热(2%)、蜂窝组织炎(1%)、贫血(1%)和胸腔积液(1%)^[11]。不良事件导致死亡的原因是肺炎(6例)、感染性休克(2例)、不明原因(5例)和多器官功能障碍(2例)^[20]。总体而言,9%的患者因不良事件停止治疗,其中3.5%的患者因治疗相关不良事件停止治疗。1.3%的患者因治疗相关不良事件死亡。与BTK抑制剂相关的不良事件,如心房颤动/扑动(任何级别,1.9%)、大出血(任何级别,2.5%)和高血压(级别 ≥ 3 ,3.4%)在泽布替尼中并不常见^[11]。

5 用法与用量

泽布替尼的剂型为胶囊剂,规格为80 mg,推荐剂量为每次160 mg(每日2次)或每次320 mg(每日1次),口服,直到疾病进展或出现不可耐受的毒性。泽布替尼可以与食物一起服用,也可以不与食物一起服用。建议患者将胶囊与水一起吞下,不要打开、弄破或咀嚼胶囊。如果错过了一剂,应在相邻服药间隔至少8 h基础上尽快服用,并在第2天恢复到正常时间表。勿额外服用本品以弥补漏服剂量。本品30℃以下保存即可^[13]。

6 药物相互作用

6.1 合并用药对泽布替尼暴露的影响

当泽布替尼与CYP3A抑制剂联合使用时,暴露量增加。研究观察到联合使用伊曲康唑(200 mg,每日1次)时,泽布替尼的 C_{max} 增加157%,AUC增加278%^[21]。同时预测联用克拉霉素、地尔硫卓、红霉

素、氟康唑,泽布替尼的暴露量将会有不同程度的增加^[13]。当与CYP3A诱导剂联合使用时,本品暴露量会减少。研究显示,联用利福平(600 mg)时,泽布替尼的 C_{max} 降低约92%,AUC降低约93%^[21]。研究也预测当同时使用依非韦伦时将会降低本品的暴露量^[13]。因此,应避免中度或强效CYP3A抑制剂和诱导剂与泽布替尼联用。

与抑酸剂(质子泵抑制剂, H_2 受体拮抗剂)合用时,泽布替尼的药物代谢动力学没有观察到临床上的显著差异^[13]。

6.2 泽布替尼对合并药物暴露的影响

泽布替尼可减少CYP3A底物(咪达唑仑)和CYP2C19底物(奥美拉唑)的暴露量,但与华法林(CYP2C9底物)及罗格列酮(CYP2C8底物)合用时,药物代谢动力学参数未见显著差异。体外研究表明,泽布替尼是CYP2C8和肠道(非肝脏)CYP3A4的弱效可逆性抑制剂,是CYP2B6和CYP3A4的弱效诱导剂^[13, 16]。

在转运系统,泽布替尼可增加地高辛(P-糖蛋白底物)的暴露量,但对瑞舒伐他汀(乳腺癌耐药蛋白底物)没有临床相关影响。根据体外研究,本品不是乳腺癌耐药蛋白底物,但很可能是P-糖蛋白的弱底物。泽布替尼不抑制肝摄取转运蛋白(OATP1B1和OATP1B3),或肾摄取转运蛋白^[1, 13, 16]。

7 药物研究最新进展

加拿大药监部门于2021年批准百悦泽®(泽布替尼)用于治疗WM患者。目前正在进行或计划中的临床试验还将探索泽布替尼单药或联合治疗在边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)、滤泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)等疾病的疗效。

正在进行的泽布替尼临床试验汇总见表1。

综上,泽布替尼是一种BTK抑制剂,作为单药或与抗CD20单克隆抗体联合使用,被认为是大多数一线治疗和化疗免疫治疗后复发的CLL/SLL和MCL患者的标准选择。同时,泽布替尼治疗WM已在加拿大获批。高靶向性的第二代BTKi泽布替尼的出现,不

表1 正在进行的泽布替尼临床试验

临床试验序列号	研究阶段	受试人群	干预药品	状态
NCT03846427	II	边缘区淋巴瘤	泽布替尼	停止招募
NCT04170283	III	B细胞淋巴瘤	泽布替尼、替雷利珠单抗	邀请报名
NCT04463953	II	华氏巨球蛋白血症	泽布替尼、伊沙佐米和地塞米松	正在招募
NCT04668365	II	弥漫大B细胞淋巴瘤、CD79A基因突变、CD79B基因突变	利妥昔单抗、泽布替尼、环磷酰胺等	正在招募
NCT03824483	II	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	泽布替尼、阿托珠单抗、维奈克拉	正在招募
NCT04116437	II	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症	泽布替尼	正在招募
NCT04643470	II	狼疮性肾炎	泽布替尼 vs. 安慰剂	正在招募
NCT04172246	I、II	成熟B细胞恶性肿瘤	泽布替尼	正在招募
NCT04705129	II	原发性纵隔大B细胞淋巴瘤、非特指型EB病毒阳性大B细胞淋巴瘤	泽布替尼、替雷利珠单抗	正在招募
NCT04460248	II	弥漫大B细胞淋巴瘤	泽布替尼、来那度胺和利妥昔单抗	正在招募
NCT04551963	I	B细胞恶性肿瘤	泽布替尼、氟康唑、地尔硫卓等	正在招募
NCT04436107	I	复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤	泽布替尼、来那度胺和利妥昔单抗	正在招募
NCT04382586	II	新型冠状病毒感染肺部并发症	泽布替尼、支持性护理、安慰剂	停止招募
NCT04470908	I	健康男性	泽布替尼、利福布丁	停止招募
NCT03734016	III	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	泽布替尼、伊布替尼	正在招募
NCT04002297	III	套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤	泽布替尼、苯达莫司汀、利妥昔单抗	正在招募
NCT04271956	III	Richter's转化症	泽布替尼、替雷利珠单抗	正在招募
NCT03206918	II	复发/难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	泽布替尼	停止招募
NCT03336333	III	慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤	苯达莫司汀、利妥昔单抗、泽布替尼、维奈克拉	正在招募

仅减少了脱靶效应,而且具有持续的BTK抑制效力和更好的耐受性。目前,关于泽布替尼的临床试验正在全球广泛进行中,以确定其单药或联合用药最佳方案在其他B细胞肿瘤以及狼疮性肾炎等疾病领域的疗效,逐步扩大泽布替尼的治疗范围,未来会为更多肿瘤患者提供更好的治疗选择。

【参考文献】

- [1] 徐卫,李增军,李建勇,等.中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018年版)[J].中华血液学杂志,2018,39(5):353-358.
- [2] Wierda W G, Byrd J C, Abramson J S, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl

Compr Canc Netw, 2020, 18(2):185-217.

- [3] Wierda W G, Byrd J C, Abramson J S, et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019[J].J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(1):12-20.
- [4] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment [J]. Am J Hematol, 2019, 94(11): 1266-1287.
- [5] Jemal A, Siegel M R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007 [J].CA Cancer J Clin, 2007, 57(1):43-66.
- [6] 叶玉昌,许莲蓉.慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的研究进展[J].国际输血及血液学杂志,2017,40(4):349-353.
- [7] Awan F T, Al-Sawaf O, Fischer K, et al. Current perspectives on therapy for chronic lymphocytic leukemia [J].Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2020(40):320-329.
- [8] Owen C, Berinstein N L, Christofides A, et al. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or

- refractory mantle cell lymphoma [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26 (2):e233-e240.
- [9] Song Y, Zhou K, Zou D, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16):4216-4224.
- [10] Weaver A N, Jimeno A. Zanubrutinib: a new BTK inhibitor for treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2020, 56(8):531-539.
- [11] Syed Y Y. Zanubrutinib: first approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(1): 91-97.
- [12] Geethakumar P R, Awan F. An evaluation of zanubrutinib, a BTK inhibitor, for the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(10):1039-1046.
- [13] BeiGene. Brukinsa™ (zanubrutinib) capsules, for oral use: US prescribing information [DB/OL]. (2019-11-14) [2021-06-03]. <https://www.brukinsa.com/prescribing-information.pdf>.
- [14] Tam C S, Trotman J, Opat S, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL [J]. *Blood*, 2019, 134 (11):851-859.
- [15] Flinsenberg T W H, Tromedjo C C, Hu N, et al. Differential effects of BTK inhibitors ibrutinib and zanubrutinib on NK-cell effector function in patients with mantle cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2020, 105(2):e76-e79.
- [16] Food and Drug Administration (FDA). Center for drug evaluation and research application number 213217orig1s000 [DB/OL]. (2019-11-14) [2021-06-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/213217Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- [17] Cull G, Simpson D, Opat S, et al. Treatment with the bruton tyrosine kinase inhibitor Zanubrutinib (BGB-3111) demonstrates high overall response rate and durable responses in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): updated results from a phase 1/2 trial [J]. *Blood*, 2019, 104(7): 134.
- [18] Xu W, Yang S, Zhou K, et al. Treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):48.
- [19] Brown J R, Robak T, Ghia P, et al. Efficacy and safety of Zanubrutinib in patients with treatment-naïve (TN) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) with del(17p): follow-up results from arm C of the SE-QUOIA (BGB-3111-304) trial [J]. *Blood*, 2020, 136 (Suppl):S11-S12.
- [20] Tam C S, Opat S, Zhu J, et al. PS1159 Pooled analysis of safety data from monotherapy studies of the bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor, Zanubrutinib (BGB-3111), in B-cell malignancies [J]. *Hema Sphere*, 2019, 3(S1):S526.
- [21] Mu S, Tang Z, Novotny W, et al. Effect of rifampin and itraconazole on the pharmacokinetics of zanubrutinib (a Bruton's tyrosine kinase inhibitor) in Asian and non-Asian healthy subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020, 85(2):391-399.

收稿日期:2021-04-27 本文编辑:郭美晨