

Časově omezená terapie u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií

Daniel Lysák

Hemato-onkologické oddělení, FN Plzeň

Dostupnost cílených molekul, jako jsou inhibitory anti-apoptického bcl-2 proteinu (BCL2i) nebo Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi), způsobila revoluci v léčbě chronické lymfocytární leukemie (CLL). Klinické studie prokázaly účinnost a bezpečnost těchto molekul při léčbě jak nově diagnostikovaného, tak relabujícího/refrakterního onemocnění. K dispozici je řada léčebných režimů, které jsou založeny buď na kontinuální dlouhodobé monoterapii BTKi, anebo se jedná o časově omezenou léčbu kombinací venetoclaxu s dalším lékem. Časově omezená terapie nabízí některé výhody, které jsou diskutovány v kontextu rozhodování o vhodné terapii u konkrétního nemocného.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, časově omezená terapie, venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib, BCL2i, BTKi, minimální reziduální nemoc.

Fixed duration therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia

The availability of targeted molecules such as anti-apoptotic bcl-2 protein (BCL2i) or Bruton's tyrosine kinase (BTKi) inhibitors has revolutionized the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL). Clinical studies have demonstrated the efficacy and safety of these molecules in the treatment of both newly diagnosed and relapsing/refractory disease. A number of treatment regimens are available that are based on either continuous long-term BTKi monotherapy or fixed duration treatment combining venetoclax with another drug. Some of the advantages offered by the fixed duration therapy are discussed in the context of deciding on the appropriate therapy for a specific patient.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, fixed duration therapy, venetoclax, ibrutinib, acalabrutinib, BCL2i, BTKi, minimal residual disease.

Úvod

Současná terapie chronické lymfocytární leukemie se v posledních letech výrazně proměnila a stále více se opírá o nové cílené léky. Jedná se zejména o inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTKi), jako je ibrutinib, acalabrutinib nebo zanubrutinib, anebo inhibitory anti-apoptického bcl-2 proteinu (BCL2i), kam patří venetoclax. Tyto léky byly nejprve schváleny a začaly se používat jako monoterapie (ibrutinib 2014, venetoclax 2017). Jejich odlišný mechanismus účinku nicméně vedl záhy ke vzniku kombinovaných režimů s větší efektivitou. V současné době máme proto

možnost volit mezi dlouhodobou monoterapií BTKi podávanou do progresu onemocnění nebo intolerance (kontinuální terapie) a časově omezenou léčbou kombinací dvou léků, která se podává po dobu jednoho nebo dvou let (FDT, fixed duration treatment). Oba přístupy mají své výhody a nevýhody a svou cílovou skupinu pacientů, nicméně stále více se prosazuje koncept časově omezené léčby. Ještě v nedávné době (od 90. let do druhé dekády po roce 2000) byla hlavní léčebnou modalitou u CLL chemoimunoterapie, která byla podávána v několika cyklech v časově omezeném období. Princip časově omeze-

né léčby tedy není zcela nový a zažívá svou renesanci v režii nových cílených molekul. Časově omezená léčba se zvažuje zejména u dosud neléčených pacientů (TN), ale místo má i v dalších liniích léčby. V případě relabujících nebo refrakterních onemocnění (R/R), a dále především v přítomnosti nepříznivých genetických změn jako del17p a/nebo TP53 mutace, se častěji setkáváme s kontinuální terapií. Léčba konkrétního pacienta je vždy výrazně individualizovaná a její optimální volba vychází z posouzení řady okolností na straně pacienta a jeho onemocnění. Zároveň se uplatňují informace, které průběžně získá-

váme z probíhajících klinických hodnocení i z většího pochopení mechanismů vzniku rezistence a klonálního vývoje na molekulární úrovni, které volbu vhodného typu terapie a jejího sekvenování dále upřesňují.

Venetoclax a anti CD20 protilátky

Venetoclax byl nejprve studován jako samostatný lék podávaný u pacientů s relabující/refrakterní CLL do progresu onemocnění (1). Současné léčebné postupy jej využívají nejčastěji v kombinaci a to buď s anti-CD20 protilátkou, anebo BTK inhibitorem jako časově omezenou léčbu. Ve studii MURANO byl venetoclax s rituximabem (režim VR, trvání 24 měsíců) porovnáván s režimem bendamustin plus rituximab (BR) u pacientů s R/R CLL (2). Rameno s venetoclaxem nabídl delší PFS (medián 54 vs. 17 měsíců, $p < 0,0001$) a to napříč biologickými podskupinami (37 vs. 13 měsíců pro pacienty s del17p). Rozdíl byl patrný i ve výskytu celkových a kompletních odpovědí (~90 % vs. ~70 %, 27 % vs. 8 %) v neprospěch chemoimunoterapie. Rozdíl v celkovém přežití mezi oběma skupinami se projevil s delším follow-up (70 % vs. 51 % v 7 letech, HR 0,53) a zároveň měli pacienti po venetoclaxu podstatně delší dobu do zahájení další terapie (medián 63 vs. 24 měsíců, HR 0,30) (3, 4).

Studie CLL14 se zabývala dosud neléčenými pacienty a porovnávala venetoclax s obinutuzumabem (režim VO) oproti chemoimunoterapii chlorambucil plus obinutuzumab (CLBO) (5, 6). Cílovou populací byli komorbidní pacienti (CIRS > 6 nebo clearance < 70 ml/min), oba režimy se podávaly po dobu 12 měsíců. Celkových a kompletních remisí bylo více po venetoclaxu (~85 % vs. ~70 %, $p < 0,001$; 50 % vs. 23 %, $p < 0,001$). Dlouhodobá analýza po ≥ 5 letech od ukončení léčby potvrdila delší PFS při kombinaci s venetoclaxem (53 % vs. 22 % v 6 letech, $p < 0,0001$), které bylo možné pozorovat i u pacientů s rizikovými genetickými změnami jako del17p či nemutovaný gen pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (*IGVH*). Rozdíl v celkovém přežití se začal ukazovat až s delší dobou sledování (79 % vs. 69 % v 6 letech, $p = 0,052$). Vedlejší účinky byly zvládnutelné, kdy běžnými příhodami byla neutropenie (stupeň 3–4, 53 %), febrilní neutropenie (5 %) a infekce (stupeň 3–4, 18 %).

Režimy VR a VO se zařadily na základě uvedených studií do standardních léčebných postupů u CLL – VO v první linii terapie a VR u pacientů s R/R onemocněním. Bohužel aktuální úhradová kritéria omezují kombinaci VO na populaci komorbidních nemocných, na které byla ověřena ve studii CLL14.

Fit respektive mladším dosud neléčeným pacientům je věnována studie CLL13/GAIA německé CLL skupiny se čtyřramenným designem zahrnujícím chemoimunoterapii FCR/BR, a tři kombinace s venetoclaxem: VO, VR a IVO (venetoclax-obinutuzumab, venetoclax-rituximab nebo ibrutinib-venetoclax-obinutuzumab) (7). Kompletní remisi se podařilo navodit u 31 % pacientů po chemoimunoterapii, 49 % po VR, 57 % po VO až po 62 % pacientů po trojkombinaci IVO. Delšího tříletého přežití bez progresu v porovnání s chemoimunoterapií (75,5 %) bylo dosaženo po režimech VO a IVO (87,7 % a 90,5 %, HR 0,42 a 0,32), nikoliv však po VR (80,8 %, HR 0,79). Výsledky ramen VO a IVO byly podobné, proto se v první linii terapie nezdá přidání třetího léku do kombinace nutné. Data ze studií tedy potvrzují výbornou efektivitu kombinovaného režimu s venetoclaxem v první linii léčby, který navozuje hlubší a déletrvající odpovědi nejen oproti CLBO, ale i více potentní chemoimunoterapii typu FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab).

Venetoclax a BTKi

Další variantou časově omezené terapie je kombinace venetoclaxu a BTK inhibitoru. Máme k dispozici data z klinických studií u dosud neléčených pacientů. Ve studii CAPTIVATE (FDT kohorta) vedl režim ibrutinib + venetoclax (IV) k dosažení kompletní remise u 55 % pacientů, celkem 77 % mělo nedetekovatelnou minimální reziduální nemoc (uMRD) v periferní krvi. Většina pacientů dokončila terapii (92 %). Medián doby trvání léčby byl 13,8 měsíců, PFS ve dvou letech 95 %. Nejčastějšími vedlejšími účinky stupně ≥ 3 se ukázaly neutropenie (33 %) a hypertenze (6 %) (8). Efektivita režimu IV byla ověřena na souboru starších pacientů (> 65 let) ve studii GLOW, kde byl v kontrolním rameni chlorambucil s obinutuzumabem. Vyšší zastoupení kompletních remisí (45 % vs. 13 %, $p < 0,001$) a uMRD v kostní dřeni pomocí sekvenování

nové generace (55,7 % vs. 21 %, $p < 0,001$) bylo také pozorováno v rameni s venetoclaxem. PFS ve 30 měsících jednoznačně favorizovalo IV proti CLBO (80 % vs. 36 %, $p < 0,001$) (9). V rámci klinických hodnocení se ověřuje také kombinace venetoclax + acalabrutinib (AV), např. studie ACE-CL-311, MAJIC, CLL16 apod., nicméně na jejich výsledky a dlouhodobější follow-up ještě čekáme. Zároveň lze předpokládat, že v budoucnu budou modernější BTKi (acalabrutinib, zanubrutinib) preferovanými partnery pro kombinaci s venetoclaxem, a to z důvodu jejich lepšího bezpečnostního profilu oproti ibrutinibu.

Jednou z výhod BTKi-BCL2i kombinované strategie je plně orální léčebný režim bez logistických problémů spojených s infuzním podáváním obinutuzumabu. Kombinace si také zachovává efektivitu i u *TP53* aberantních CLL, takže její využití může být výhodné u mladších pacientů s geneticky rizikovým onemocněním a menší incidencí kardiovaskulárních komorbidit. Můžeme mít teoretickou obavu z možného vzniku rezistence k oběma molekulám (viz dále), pro kterou však nemáme dostatečná (pre)klinická data. Protože zatím nejsou k dispozici ani informace z dostatečně dlouhodobého sledování, nelze nyní posoudit, zda je použití dvojkombinace AV v první linii lepší než režim IV. Oba režimy, jak IV tak AV, nepatří aktuálně mezi hrazenou terapii, nicméně jsou již součástí mezinárodních doporučení a jejich rozšíření do klinické praxe je otázkou času.

Trojkombováce nových molekul

Výhody časově omezené terapie vedou k úvaze, zda současné použití všech tří léčebných skupin (BTKi – BCL2i – anti-CD20) nemůže navodit ještě hlubší odpověď a potenciálně prodloužit parametry přežití. Musíme ovšem počítat s o něco vyšší hematologickou toxicitou a častější potřebou snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků. Například ve studii CLL13 sice vedla nejintenzivnější léčba trojkombinací léků k nejdelšímu PFS (byť statisticky nevýznamně oproti VO), ale za cenu vyššího výskytu nežádoucích příhod, zejména infekcí a kardiologických komplikací.

V současné době se jedná o experimentální léčbu v rámci klinických studií. Na otázku, zda je trojkombinace výhodnější než jiné pří-

INZERCE

stupy, jako je kontinuální léčba BTK inhibitory nebo dvojkombinace léků, musí studie teprve odpovědět (např. ECOG 9161, Alliance 041702, CLL17).

Opakování terapie s venetoclaxem

Časově omezený charakter kombinované terapie umožňuje v případě progresse onemocnění zvažovat opakování léčby (retreatment). Retrospektivní analýza porovnála vývoj odpovědi u 46 pacientů (R/R populace) při první a druhé expozici (po progresi) venetoclaxovým režimům. První expozice znamenala celkovou odpověď 96 % (CR 48 %), následný retreatment při progresi 80 % (CR 33 %) (10). Ve studii MURANO bylo 48 % pacientů s progresí po VR znovu léčeno venetoclaxovým režimem s celkovou odpovědí 72 % (CR 6 %) (4).

Účinnost opakované léčby u silně předléčené R/R populace podporuje možnost opakování léčby venetoclaxem také po progresi onemocnění po časově omezené léčbě v první linii. Pro tuto situaci však nemáme k dispozici dostatek údajů a je potřeba vyčkat výsledků probíhajících klinických studií (REVEAL, M20-356).

Minimální reziduální nemoc

Léčba moderními inhibitory vede k dosažení vysokého procenta odpovědi, a to zejména v první linii léčby. Kompletní remise jsou častější po venetoclaxových režimech (skoro 50 %) oproti monoterapii BTKi (25–35 % v první linii a cca 10 % u R/R). Kombinace s venetoclaxem současně nabízí vysokou šanci na dosažení negativitu na úrovni minimální reziduální nemoci. Pravděpodobnost uMRD odpovědi je při monoterapii BTKi nízká (do 10 %), v kombinaci s obinutuzumabem (IO, AO) mírně nad 30%. Samotný venetoclax může navodit takto kvalitní remisi u cca 30–40 % pacientů. Jeho kombinace s dalšími léky pak výrazně zvyšuje šanci na MRD negativní remisi. Konkrétně terapie VR u R/R CLL ve studii MURANO vedla ke clearance MRD u 62 % pacientů vs. 13 % pacientů po BR (při ukončení terapie, $p < 0,001$) (11). Ještě vyšší pravděpodobnosti vzniku uMRD jsou popsány ve studii CLL14 po režimu VO v porovnání s CLBO (76 % vs. 35 % v periferní krvi, 3 měsíce po ukončení léčby, $p < 0,001$) (5). Téměř 90 %

výskyt uMRD v periferní krvi byl zjištěn také ve studii CLL13 v ramenech s venetoclaxem a obinutuzumabem (VO, IVO) v porovnání s chemoimunoterapií (52 %) a venetoclaxem s rituximabem (57 %), vše v periferní krvi v 15. měsíci léčby ($p < 0,001$) (7). Dosažení uMRD ($< 10^{-4}$) je spojeno s prodloužením PFS i OS – 3leté PFS od dokončení terapie pro MRD $< 10^{-4}$ (uMRD) vs. $\geq 10^{-4}$ až $< 10^{-2}$ (lowMRD) bylo ve studii MURANO 61 vs. 41 měsíců (HR 0,40) a ve studii CLL14 měli nemocní s uMRD delší PFS oproti low/high MRD (HR 0,10) (4, 12). Časově omezené trojkombinace (IVO, AVO) umožňují dle očekávání dosáhnout vysokého procenta uMRD (až 90 % v periferní krvi), zastoupení CR/CRi je ale podobné jako u režimu VO a dosahuje < 50 % (46 %) (13).

Při léčbě chronické lymfocytární leukemie režimy s pevnou délkou trvání koreluje odpověď na konci léčby s dobou do progresse onemocnění a potřeby následné terapie. Stav minimální reziduální nemoci je jedním z důležitých prediktorů PFS. Měření MRD se pravděpodobně do budoucna stane dalším nástrojem pro individualizaci terapie, kdy pacienti s uMRD mohou dostávat méně cyklů časově omezené léčby než nemocní s trvajícím pozitivou. Tento přístup je ověřován v klinických studiích a v běžné praxi se zatím nepoužívá.

Vysoce riziková CLL

Pacienti s rizikovými genetickými změnami typu del17p a/nebo mutace TP53 měli v době chemoimunoterapie výrazně horší přežití. Proto byli z některých studií, které ověřují nové molekuly, vyloučeni a máme pro ně méně robustní a obtížněji interpretovatelná data s omezenou možností přímého srovnání.

Poolovaná analýza 4 studií zahrnující pacienty s TP53 aberací prokázala dlouhodobou efektivitu ibrutinibu (\pm anti-CD20) podávaného v první linii léčby, kdy 4leté PFS bylo 79 % a většina pacientů měla odpověď (ORR 93 %, CR 39 %) (14). Jiná studie analyzující léčbu ibrutinibem u této cílové skupiny došla k podobným výsledkům – PFS 79 % a 61 % ve 4, resp. 6 letech (15). Také monoterapie acalabrutinibem ukázala ve studii ACE-CL-001 při více než šestiletém follow-up dlouhodobou kontrolu onemocnění (2leté PFS celého souboru 96 % vs. 82 % pro del17p, ns) (16). Ve studii CAPTIVATE bylo při léčbě IV také možné

pozorovat minimální rozdíl ve dvouletém PFS v závislosti na přítomnosti TP53 aberace (96 % vs. 84 %) (8).

Vyšší efektivitu oproti chemoimunoterapii prokázala v této skupině nemocných i kombinace anti-CD20 protilátky s venetoclaxem, i když na rozdíl od pacientů bez del17/TP53 mutace znamenala např. léčba venetoclaxem s obinutuzumabem ve studii CLL14 kratší medián PFS – cca 50 oproti 76 měsícům (HR 2,50) (6, 17). Podobně byl kratší PFS zjištěn i ve studii MURANO při léčbě R/R pacientů režimem VR – medián 37 oproti 57 měsícům u nemocných bez del17p/TP53 (HR 2,04) (4).

Určitou limitací kombinované terapie venetoclaxem a anti-CD20 protilátkou je tedy o něco nižší efektivita u pacientů s del17p či TP53 mutací a ukazuje se, že dlouhodobá terapie BTKi je pro tyto nemocné vhodnější oproti fixnímu režimu. Můžeme předpokládat, že u CLL s rizikovou genetikou (zejména TP53) je od počátku žádoucí trvalá suprese nádorové populace než intermitentní intervence, která umožňuje rozvoj subklonální komplexity v pozdějším průběhu onemocnění. Na druhou stranu může ovšem protražovaná terapie podporovat vznik mutací spojených s rezistencí na BTKi.

Ve změně na 17. chromozomu se diskutuje také prognostický význam komplexního karyotypu (≥ 3 chromozomální změny), který je typicky spojen s kratším přežitím při léčbě chemoimunoterapií. Při terapii režimy s venetoclaxem ve studii CLL13 se ukázalo, že komplexní karyotyp není nezávislým prognostickým faktorem pro PFS a uplatňuje se až jako vysoce komplexní karyotyp (≥ 5 změn), který zkracuje PFS oproti pacientům s normálním karyotypem (HR 3,72) (18).

Přístup k vysoce rizikovým pacientům se bude dále vyvíjet s dostupností nových dat a nových kombinací časově omezené léčby.

Vznik rezistence

Kontinuální podávání BTKi je spojeno s rizikem vzniku mutací přímo v BTK nebo fosfolipáze C gama 2 (PLCG2), která kóduje kinázu působící bezprostředně za BTK v signální dráze B-buněčného receptoru. Mutace se zpravidla vyskytují mezi 2–3 rokem léčby (medián ~ 30 měsíců) a lze je detekovat u ~ 80 % pacientů s rezistencí na ibrutinib (19, 20). Rezistence na

venetoclax bývá způsobena mutacemi bcl-2 genu (např. *G101V, D103Y*), které se také objevují s větší pravděpodobností při kontinuální monoterapii (> 2 roky), naopak časově omezená léčba znamená nízké riziko vzniku rezistence (21). Ve studii CLL 14 byla na párových vzorcích provedena analýza high risk mutací (*TP53, SF3B1, BIRC3* atd.) vzniklých v průběhu léčby. Více nových mutací se objevilo po chemoimunoterapii, zároveň u žádného pacienta po VO nedošlo ke vzniku bcl-2 mutace (22). Subanalýza studie CLL13 hodnotila vývoj komplexity karyotypu při progresi onemocnění. Po chemoterapii se genomická komplexita zvýšila a získáním nových chromozomálních aberací jejich průměrný počet narostl (ze 2 na 3,4), naopak po venetoclaxovém režimu zůstal stejný (v průměru 2) a zároveň nedošlo ke vzniku žádné nové del17p (18).

Rezistentní subklony se objevují měsíce před klinickou progresí a expandují různou rychlostí. Předpokládá se, že při kontinuální léčbě se zvyšuje riziko rezistence v důsledku konstantního selektivního tlaku a indukce klonální evoluce. Protože se mutace vyvíjejí v čase, může kratší trvání kombinované léčby snížit pravděpodobnost vývoje mutací spojených s rezistencí. Vliv mutací na klinickou progresi však není stále plnohodnotně definován.

Bezpečnost terapie

Všechny nové léky jsou většinou dobře tolerovány a jejich případné vedlejší účinky jsou jednoznačně vyvážené efektivitou a celkovým klinickým benefitem. V případě dlouhodobě podávaných BTKi jsou progresie a toxicita nejčastějším důvodem k jejich ukončení. Ve čtyřletém období terapie ibrutinibem cca 50 % pacientů s R/R onemocněním končí léčbu, z nich cca polovina pro progresivní nemoc a čtvrtina z důvodu nežádoucích účinků (23). V první linii léčby vysadí léčbu v průběhu pěti let 41 % pacientů, 21 % pro toxicitu (24). V reálné praxi bývá doba do ukončení BTKi zpravidla kratší oproti datům ze studií.

Pacienti léčení kombinovanými režimy mají větší šanci zůstat na časově omezené terapii, která poskytuje kratší období pro vznik nežádoucích účinků. Nejčastější komplikacemi léčby s venetoclaxem je hematologická toxicita především neutropenie (stupeň 3–4 cca u 50 % pacientů ve studii CLL14), nic

méně je dobře řešitelná úpravou dávkování a aplikací růstového faktoru granulopoézy. Také riziko syndromu nádorového rozpadu je nízké díky opatřením zahrnujícím: předléčení anti-CD20 protilátkou nebo BTKi a postupné zvyšování dávky venetoclaxu, a pohybuje se do 3 %. Dlouhodobé podávání BTKi v řádu let s sebou nese riziko komplikací jako hypertenze, fibrilace síní nebo krvácení, jejichž prevalence se v průběhu času většinou snižuje (25). K dispozici zároveň máme inhibitory druhé generace s lepším bezpečnostním profilem, jako jsou acalabrutinib nebo zanubrutinib.

Výhody časově omezené terapie

Při úvaze o výhodách časově omezené terapie oproti kontinuální je potřeba zmínit některé okolnosti:

- potenciál dosáhnout lepší léčebné odpovědi, často na úrovni nedetekovatelné minimální reziduální nemoci, která se propisuje do delších intervalů přežití bez progresu a doby do další terapie
- naděje na lepší spolupráci pacienta, který se musí soustředit na léčbu po kratší období a následně profituje z lékových prázdnin
- omezení rizik lékových interakcí u pacientů s častou rozsáhlou souběžnou medikací
- obecně menší riziko vzniku nežádoucích účinků terapie při jejím kratším trvání, protože lék, který není podáván, negeneruje vedlejší účinky
- kratší expozice terapii zakládá také menší pravděpodobnost vzniku mutací, resp. mutovaných (sub)klonů s případnou rezistencí na léčbu
- z pohledu sekvenování léčebných linií je možný případný retreatment stejným režimem při progresi onemocnění

Volba správného léčebného režimu

Přes všechny diskutované, více či méně důležité, výhody časově omezené terapie je léčba konkrétního nemocného vždy výrazně personalizovaná a musí vycházet z vyhodnocení řady individuálních parametrů. Rozhodnutí se opírá na prvním místě o charakteristiky onemocnění a jeho genetického

rizika (zejména *TP53*, komplexní karyotyp), a také o historii předchozí léčby. Na druhé straně je stejně důležité posouzení pacienta. Musíme věnovat pozornost přidruženým onemocněním, která se mohou projevit při terapii (např. kardiomyopatie, arytmie, selhání ledvin), hodnotíme souběžnou medikaci, protože nové molekuly vyvolávají řadu specifických vedlejších účinků a interakcí (např. inhibitory cytochromu P450 3A4, antikoagulantia), a to vše dáváme do kontextu bezpečnostního profilu terapie. Zásadní je také zohlednit individuální preference a životní styl pacienta ve smyslu rozhodnutí mezi časově omezenou a dlouhodobou léčbou. Celá diskuze o volbě vhodné terapie proto vyžaduje delší čas, než tomu bylo v době chemoimunoterapie, kdy byl výběr léčebných možností omezený. V reálném životě je naše volba samozřejmě ovlivněna také úhradovými pravidly, která jsou nezřídkou opožděná za léčebnými doporučeními, a také dostupností klinických studií v jednotlivých centrech.

Oba přístupy, tedy kontinuální BTKi i časově omezená léčba s venetoclaxem, jsou spojeny v první linii léčby s lepším PFS oproti chemoimunoterapii, což platí i pro rizikové podskupiny. Kombinovaná terapie umožňuje dosáhnout hlubokou, dlouhotrvající odpověď následovanou obdobím bez nutnosti další bezprostřední léčby. Ovšem také monoterapii BTKi je potřeba s pacientem rozmyslet v širším kontextu. Řada nemocných s CLL užívá dlouhodobě další léky pro chronická interní onemocnění, a není předpoklad jejich vysazení, což pacienti dobře chápou. V případě BTKi se navíc nejedná o léčbu trvalou a lze jí vysadit, ať již z důvodu intolerance nebo dosažení dobré odpovědi po několikaleté léčbě.

Vzhledem k tomu, že přímé srovnání kontinuální terapie s BTKi s fixní terapií na bázi venetoclaxu není k dispozici, nelze dát jasné doporučení, jaká léčba by měla být preferována. Recentně byla publikována analýza rozsáhlé databáze pacientů léčených v 1L a 2L v období 2014–2022, která ukázala delší čas do další léčby při BTKi monoterapii u pacientů ve 2. linii terapie (v první linii bez statistické signifikance) (26). Porovnání obou přístupů se v současné době řeší v rámci studie CLL17. Jiné studie odpoví na otázku, zda intenzifikace

léčby zapojením více molekul může navodit dlouhodobou remisi bez potřeby terapie.

Aktuální možnosti časově omezené terapie v ČR

Aktuálně platná indikační omezení bohužel neodrážejí dostatečně výsledky registračních studií a doporučení odborných společností a zároveň využívají dělení pacientů podle jejich výkonostního stavu (resp. únosnosti k terapii fludarabinovým režimem), které však s novými molekulami ustupuje do pozadí. V první linii terapie můžeme volit „chemo-

-free“ režimy VO případně CLBO, určené pro komorbidní nemocné s horším výkonostním stavem. Alternativy jako jsou ibrutinib + venetoclax nebo acalabrutinib + obinutuzumab nemají t.č. stanovené úhradové podmínky. Pro léčbu druhé linie je u nemocných s relapsem nebo refrakteritou na chemoimunoterapii nebo při selhání BCRI k dispozici kombinovaný režim VR.

Závěr

Léčba CLL se s příchodem nových molekul zásadně proměnila. Tyto léky a jejich kombi-

nace dominují v terapii dosud neléčených i R/R pacientů a zcela nahradily dekády používanou chemoimunoterapii. Výběr optimální terapie z více účinných možností představuje určitou výzvu, kdy musíme zvažovat faktory onemocnění i pacienta ve spojení s výhledem na sekvenování dostupných terapií v případě relapsu onemocnění. Rozhodování mezi časově omezenou a kontinuální terapií se bude dále vyvíjet na základě informací z klinických studií ověřujících efektivitu různých kombinací nových molekul a také v návaznosti na příchod těchto režimů do klinické praxe.

LITERATURA

1. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311e22.
2. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107e20.
3. Kater AP, Harrup R, Kipps TJ, et al. Final 7-year follow up and retreatment substudy analysis of MURANO: venetoclax – rituximab (VENR) – treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). EHA 2023, abstract S201.
4. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood.* 2022;140(8):839-850.
5. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225e36.
6. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax- obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. EHA 2023, abstrakt S145.
7. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. GC-LLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739-1754.
8. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):3278-3289.
9. Kater AP, Owen C, Moreno C. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022;1(7). doi: 10.1056/EVIDoa2200006.
10. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv.* 2022;6(15):4553-4557.
11. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:269-277.
12. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2020;21(9):1188-1200.
13. Davids MS, Lampon BL, Tyekucheva S, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1391-1402.
14. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol.* 2022;196(4):947-953.
15. Ahn IE, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia With TP53 alterations. *N Engl J Med.* 2020;383(5):498-500.
16. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Final Results of the Phase 1/2 Study of Acalabrutinib Monotherapy in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia with > 6 Years of Follow-up. *Blood.* 2022;40(Supplement 1):9865-9867.
17. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4049-4060.
18. Fürstenau M, Thus YJ, Robrecht S, et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. *Blood.* 2023;142(5):446-459.
19. Lampon BL, Brown JR. Are BTK and PLCG2 mutations necessary and sufficient for ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia? *Expert Rev Hematol.* 2018;11(3):185-194.
20. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2017;129(11):1469-1479.
21. Blombery P, Anderson MA, Gong J, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov.* 2019;9(3):342-353.
22. Tausch E, Schneider C, Yosifov D, et al. Genetic markers and outcome in front line obinutuzumab plus chlorambucil or venetoclax – updated analysis of the CLL14 trial. EHA 2021, abstrakt S144.
23. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1437-1443.
24. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798.
25. Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood Advances.* 2013;3(12):1799-1807.
26. Roeker LE, Han Y, Ryan KJ, et al. Real World Comparison of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors and Venetoclax in Patients Diagnosed with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood.* 2022;140 (Supplement 1):7025-7027.