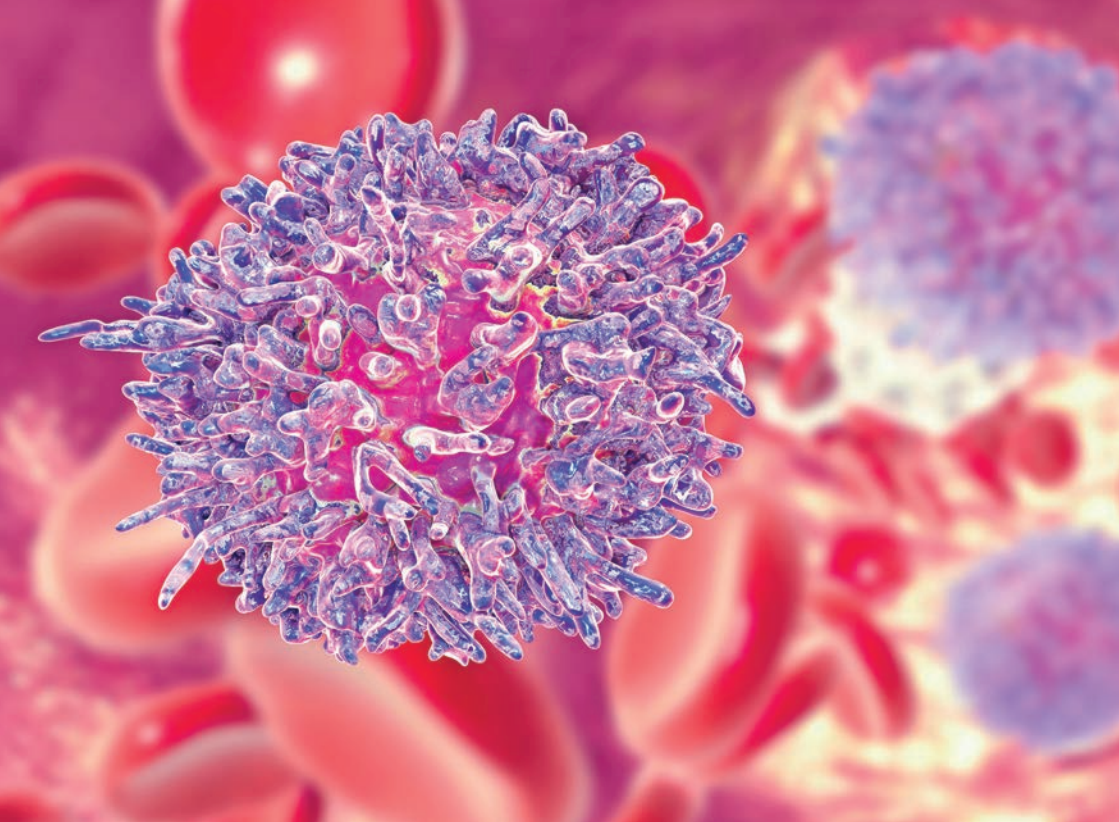




Jak efektivně využít venetoklax v léčbě CLL?

Obsah

- 4** Michael Doubek
Úvod: léčba pacientů s chronickou lymfocytární leukemií se nyní významně mění
- 9** Martin Špaček
Venetoklax v první linii terapie chronické lymfocytární leukemie
- 17** Heidi Móciková
Venetoklax v terapii relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie

TIRÁŽ

Jak efektivně využít venetoklax v léčbě CLL?

Vychází jako supplementum A časopisu Onkologie.
Onkologie. 2024;18(Supl. A)

Vydavatelství a nakladatelství:

SOLEN, s. r. o., Lazecká 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Obchodní oddělení: Mgr. Renata Babincová, babincova@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Aneta Děrešová, deresova@solen.cz

Foto na titulní straně – <https://www.shutterstock.com>.

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2023

Vydal: Solen, s. r. o., IČ 25553933

ISBN 978-80-7471-492-4

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů. Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Všechny články v této publikaci prošly recenzním řízením.

Supplementum vzniklo za podpory společnosti AbbVie a je určeno pouze pro odborníky ve zdravotnictví.



Úvod: léčba pacientů s chronickou lymfocytární leukemií se nyní významně mění

Michael Doubek

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno
Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii, z. s.

Do terapie chronické lymfocytární leukemie (CLL) vstoupilo v posledním desetiletí několik nových léčiv, která s sebou přinesla významné zlepšení léčebných výsledků. Léčba těmito novými látkami by měla být nabídnuta všem pacientům s CLL. Při rozhodování o výběru konkrétního léku je vhodné zohlednit faktory, mezi něž patří linie léčby, věk a komorbidity pacienta, prognostické a prediktivní faktory, nežádoucí účinky terapie a preference pacienta. Rovněž se stále častěji hovoří o časově omezené léčbě namísto kontinuálního podávání léčiv. Lze očekávat, že i nadcházející roky přinesou další proměnu léčby CLL a další zlepšení přežívání nemocných s CLL.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, ibrutinib, akalabrutinib, venetoklax, výběr léčby.

Introduction: treatment of chronic lymphocytic leukemia patients is now changing significantly

For the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL), several new molecules have been approved in the last decades, bringing with them markedly increased efficacy. Treatment with these new molecules should optimally be offered to all CLL patients. When deciding on the selection of a particular molecule, several factors should be considered including the line of therapy, patient age and comorbidities, prognostic and predictive factors, adverse effects of therapy, and patient preferences. It can be expected that the coming years will bring further changes in the treatment of CLL and further improvement in the survival of patients with CLL.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax, choice of treatment.

prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D.

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii, z. s., doubek.michael@fnbrno.cz

Úvod

Tento text je úvodníkem k dalším článkům, které přináší aktuální supplementum Onkologie věnované moderní léčbě chronické lymfocytární leukemie (CLL). Po roce 2013, kdy do běžné praxe vstoupil první inhibitor B buněčné signalizace (Brutonovy tyrozinkinázy, BTK inhibitory) ibrutinib, došlo k výraznému rozšíření možností léčby chronické lymfocytární leukemie (CLL). Následně se staly součástí běžné praxe další moderní léky cílené na Brutonovu tyrozinkinázu (akalabrutinib či zanubrutinib) nebo na antiapoptotický protein BCL-2 (venetoklax), přičemž vývoj a zavádění nových molekul v této oblasti nadále pokračuje (1, 2, 3). V souvislosti s pokroky na poli farmakoterapie CLL se změnily i cíle léčby, jež se od úlevy od symptomů a prodloužení přežití posunuly ke zlepšení léčebných výsledků u větší části pacientů při současném snížení toxicity. Od zavedení nových molekul se jejich využití stále rozšiřuje a pozvolna se přesunuje od terapie relabující/refrakterní CLL i do časných linií léčby, o čemž svědčí i údaje z českého registru pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLLEAR; <https://cll.cz/cs/obsah/registr>). Data z registru CLLEAR ukazují, že celkové přežití nemocných s CLL se každoročně prodlužuje přibližně o jeden rok, takže nyní již je medián přežití všech nemocných zařazených do registru 12 let (zdroj Česká skupina pro chronickou lymfocytární leukemii).

Na základě čeho se rozhodujeme při volbě terapie CLL?

Odpověď na otázku, u jakého pacienta s CLL indikovat terapii novými léky, je velmi jednoduchá – nové léky by měly být nabídnuty všem těmto nemocným (což však v současné

situaci není vždy možné pro omezenou úhradu v některých indikacích). Smyslem a cílem léčby CLL přitom je, aby každému pacientovi dle jeho individuálních charakteristik byl podán lék, který pro něj bude nejvhodnější z pohledu účinnosti i snášenlivosti. Za tímto účelem je při rozhodování o výběru farmakoterapie zapotřebí posoudit faktory, mezi něž patří linie léčby (1. linie či relabující/refrakterní onemocnění), věk a komorbidita pacienta, prognostické a prediktivní faktory, typ terapie (kontinuální nebo časově omezená), nežádoucí účinky léčby a preference pacienta (4).

Linie léčby CLL

Bylo opakovaně prokázáno, že nové cílené léky jako např. inhibitory BTK jsou účinnější, pokud jsou nasazeny dříve, optimálně v 1. linii léčby. Například ve studiích PCYC 1102 a 1103 s ibrutinibem dosáhla četnost 7letého celkového přežití (OS) u pacientů léčených v 1. linii 84%, zatímco u nemocných s relabující či refrakterní CLL činila 55 % (5). Podobné výsledky přináší i porovnání studií ELEVATE RR (pacienti s relabující či refrakterní CLL) a ELEVATE TN (dosud neléčení pacienti s CLL) s akalabrutinibem. Ve studii ELEVATE RR porovnávající akalabrutinib a ibrutinib činil medián přežití bez progresu (PFS) v obou ramenech 38,4 měsíce (do této studie byli zařazeni pouze riziková pacienta s del(17p) či del(11q), viz dále) (6), naproti tomu ve studii ELEVATE TN nebyl medián PFS v ramenech s akalabrutinibem (akalabrutinib v monoterapii či v kombinaci s obinutuzumabem) ani po 4 letech dosažen (v kontrolním rameni, tj. při léčbě obinutuzumabem s chlorambucilem, činil medián PFS 27,8 měsíce) (7).

Věk a komorbidity

Vyšší věk je jedním z hlavních rizikových faktorů chronické lymfocytární leukemie. Vzhledem ke stárnutí populace a postupnému zvyšování podílu osob starších 65 let (který by v České republice v roce 2030 měl dosáhnout 23,9 % a v roce 2050 dokonce 32,2 %; data ÚZIS ČR) lze očekávat i nárůst incidence CLL, a tedy i nárůst počtu pacientů indikovaných k terapii novými léky. U „unfit“ pacientů, tj. nemocných vyššího věku a/nebo s komorbiditami, je v ČR možné využít nové léky, které jsou i hrazeny, naproti tomu mladší a „fit“ pacienti by podle současných doporučení měli být nadále léčeni chemoimunoterapií. Je třeba usilovat o to, aby byla terapie novými léky umožněna i těmto „fit“ pacientům, kteří z ní mohou významně profitovat (4).

V tuto chvíli je u „fit“ pacientů se zachovalou orgánovou funkcí, dlouhým očekávaným dožitím, absencí komorbidit a dobrým výkonnostním stavem cílem léčby remise s negativitou minimální reziduální nemoci (MRD), u „unfit“ pacientů se sníženou orgánovou funkcí, kratším očekávaným dožitím, přítomností komorbidit a horším výkonnostním stavem je prioritou minimální toxicita léčby (4, 8). Data týkající se starších pacientů ale ukazují, že cílené léky, jako jsou inhibitory BTK či BCL-2, vedou ke zlepšení přežití i těchto pacientů, které se začíná blížít přežití vrstevníků těchto nemocných bez chronické lymfocytární leukemie (9). Analýza sedmi klinických studií III. fáze u pacientů ve věku ≥ 80 let ukázala, že léčba novějšími léky (v tomto případě se jednalo o obinutuzumab) je u této populace nemocných účinnější než chemoimunoterapie, a lze předpokládat, že i nové léky, jako jsou inhi-

bitory BTK či BCL-2, povedou ke zlepšení přežití těchto pacientů (5).

Komorbidity jsou u pacientů s CLL časté. Nejčastějšími komorbiditami jsou diabetes, srdeční selhání, další malignity, chronické onemocnění plic či demence. Bylo zjištěno, že pacienti, kteří mají méně komorbidit (vyjádřeno pomocí skóre CIRIS – *Cumulative Illness Rating Scale*), mají dle očekávání delší přežití než nemocní s více komorbiditami (10, 11).

Prognostické a prediktivní faktory

Prognóza CLL se odvíjí zejména od přítomnosti genetických abnormalit, jako jsou del(17p), del(11q), del(19q), trizomie 12. chromozomu, mutace genu *TP53* či *IGHV*, což do značné míry platí i v éře nových molekul pro léčbu CLL: například v již zmíněných studiích PCYC 1102 a 1103 s ibrutinibem bylo u pacientů s těmito aberacemi (zejména u nemocných s del(17p)) pozorováno kratší celkové přežití než u pacientů bez těchto abnormalit (5). Stejně tak v analýze z běžné praxe s venetoklaxem měli pacienti s defektem *TP53* horší přežití bez progresu než nemocní bez této dysfunkce (HR pro PFS: 2,7) (12). Naproti tomu ve studii ELEVATE TN bylo při léčbě akalabrutinibem pozorováno srovnatelné PFS u pacientů s del(11q) i u nemocných bez této mutace a u pacientů s mutovaným *IGHV* i u nemocných s nemutovaným *IGHV* (7). Zdá se tedy, že při této terapii se prognostický vliv genetických abnormalit stírá.

Ve studii E1912 porovnávající účinnost a bezpečnost ibrutinibu v kombinaci s rituximabem oproti chemoimunoterapii v 1. linii léčby CLL bylo přežití bez progresu v rameni s ibrutinibem a rituximabem u pacientů s mutovaným *IGHV*

i u nemocných s nemutovaným *IGHV* srovnatelné (četnost 3letého PFS 88 %, resp. 89 %), účinnost chemoimunoterapie však byla vyšší u pacientů s mutovaným *IGHV* v porovnání s nemocnými s nemutovaným *IGHV* (četnost 3letého PFS 82 %, resp. 65 %) (13). Nutno ovšem podotknout, že chemoimunoterapie s sebou nese rizika klonální evoluce či zvyšuje riziko rozvoje dalších malignit, což je jedním z důvodů, proč bychom ji měli i nadále omezovat i u nemocných s mutovaným *IGHV* (14, 15, 16).

Vyšetření *del(17p)* i mutace *TP53* se nadále doporučuje před zahájením první a každé další linie léčby (doporučení ERIC – *European Research Initiative on CLL*) (14). Nová léčiva by měla být indikována i u pacientů s nižší alelickou četností mutace *TP53*, neboť u nich existuje riziko klonální evoluce.

Kontinuální vs. časově omezená léčba

Otázka, zda je u pacientů s CLL vhodnější kontinuální, nebo časově omezená léčba, zatím není zodpovězena (dosavadní data z registru CLLEAR zatím neukazují signifikantní rozdíly z hlediska doby do progresu mezi pacienty s kontinuální vs. časově omezenou léčbou, tedy mezi terapií inhibitory BCR, nebo BCL-2; data České skupiny pro chronickou lymfocytární leukemii, Plenární zasedání ČSCLL 22. 3. 2024). Faktem nicméně zůstává, že s délkou terapie novými léky se zvyšuje riziko rozvoje rezistence na léčbu (může se jednat o mutace BTK, BCL-2 nebo upregulaci alternativních drah v maligní buňce), které vedou k rezistenci na nové léky (17), což spíše nahrává konceptu časově omezené léčby. Nelze opomenout ani vysokou pravděpodobnost dosažení negativity zbytkové nemoci po léčbě inhibitory BCL-2 (4, 12).

Nežádoucí účinky

Výskyt nežádoucích účinků se u jednotlivých léků do určité míry liší, profil toxicity proto může být významným faktorem při volbě terapie. Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky při léčbě ibrutinibem jsou únava, rash, hypertenze, fibrilace síní, krvácení a myalgie/artralgie. Profil toxicity akalabrutinibu je zčásti podobný, hypertenze a fibrilace síní se však objevují méně často než při terapii ibrutinibem. Léčba idelalisibem může být spojena s výskytem rashe, neutropenie, průjmu, infekcí, pneumonitidy, elevace transamináz a kolitidy; při terapii venetoklaxem pak jsou významnými nežádoucími účinky neutropenie, průjem či infekce horních cest dýchacích. Riziko syndromu nádorového rozpadu (TLS) lze snížit dodržením profylaktických opatření, plánu titrace dávky a laboratorním sledováním pacienta (1, 2, 3, 8, 11).

Závěr

Terapie novými léky musí být zvažována u všech pacientů s CLL, kteří potřebují léčbu. Při volbě konkrétní molekuly je vhodné zohlednit linii léčby, výkonnostní stav pacienta (který souvisí s věkem a komorbiditami), prognostické a prediktivní faktory (v potaz by měla být brána i přítomnost minoritních klonů s mutací *TP53*) a nežádoucí účinky jednotlivých léků, přihlídnout je vhodné také k preferencím pacienta (4).

V dalších kapitolách tohoto supplementa bude diskutováno postavení venetoklaxu v léčbě CLL. Proto jsem ho v této úvodní kapitole zmínil jen okrajově. Každopádně venetoklax je považován za revoluční lék, který mění paradigma terapie CLL jak u pacientů, kteří nereagují na standardní léčbu nebo mají relaps po léčbě,

tak u nemocných dosud neléčených. Díky své účinnosti a relativní bezpečnosti se venetoklax stal zásadní součástí léčebných režimů pro CLL. Jakožto součást personalizované medicíny venetoklax významně a pozitivně ovlivnil výsledky léčby a kvalitu života pacientů s CLL.

Je velice pravděpodobné, že v blízké budoucnosti venetoklax ještě více ovlivní terapii CLL, především díky kombinaci s ibrutinibem.

Tato kombinace využívá synergického účinku obou léčiv. Venetoklax zvyšuje indukci apoptózy tím, že blokuje proti-apoptotickou signalizaci prostřednictvím inhibice bílkoviny BCL-2, zatímco ibrutinib potlačuje signalizaci BCR, což narušuje proliferativní signály v nádorových buňkách (18). Podobně synergicky působící léčiva podávaná perorálně a v kombinacích jsou podle mého soudu budoucností léčby CLL.

LITERATURA

- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32-42.
- Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323-332.
- Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):311-322.
- Špaček M, Šimkovič M, Pospíšilová Š, et al. Chronická lymfocytární leukemie; verze 01-2023. In.: Doubek M, Žák P (Eds.). Červená kniha České hematologické společnosti. Available from: <https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii/>, [cited 11. 4. 2024].
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib treatment for first-line and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final analysis of the pivotal phase Ib/II PCYC-1102 study. *Clin Cancer Res*. 2020;26:3918-3927.
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:3441-3452.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36:1171-1175.
- Shanafelt T. Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia: key questions and current answers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:158-167.
- Molica S, Shanafelt TD, Allsup D, et al. Impact of targeted agents on survival of chronic lymphocytic leukemia patients age >65 relative to age- and sex-matched population. *Am J Hematol*. 2024;99(3):480-483.
- Villavicencio A, Solans M, Zacarias-Pons L, et al. Comorbidities at diagnosis, survival, and cause of death in patients with chronic lymphocytic leukemia: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:701.
- Gordon MJ, Huang J, Chan RJ, et al. Medical comorbidities in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with idelalisib: analysis of two large randomised clinical trials. *Br J Haematol*. 2021;192:720-728.
- Mato AR, Thompson M, Allan JN, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica*. 2018;103:1511-1517.
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019;381:432-443.
- Malcikova J, Pavlova S, Kunt Vonkova B, et al. Low-burden TP53 mutations in CLL: clinical impact and clonal evolution within the context of different treatment options. *Blood*. 2021;138:2670-2685.
- Kosa F, Nečasová T, Špaček M, et al. Secondary malignancies and survival of FCR-treated patients with chronic lymphocytic leukemia in Central Europe. *Cancer Med*. 2023;12(2):1961-1971.
- Chatzikonstantinou T, Scarfò L, Karakatsoulis G, et al. Other malignancies in the history of CLL: an international multicenter study conducted by ERIC, the European Research Initiative on CLL, in HARMONY. *EClinicalMedicine*. 2023;65:102307. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102307. eCollection 2023.
- Al-Sawaf O, Davids MS. Overcoming Resistance in Chronic Lymphocytic Leukemia-Maybe Less Is More? *Clin Cancer Res*. 2024;30(3):471-473.
- Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2095-2103.

Venetoklax v první linii terapie chronické lymfocytární leukemie

Martin Špaček

I. interní klinika – hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

V první linii léčby chronické lymfocytární leukemie hrají zásadní roli režimy s venetoklaxem podávané po fixní dobu. Kombinace venetoklaxu + obinutuzumabu a nověji také ibrutinibu + venetoklaxu přinášejí vysokou účinnost při zároveň příznivém bezpečnostním profilu. Oba režimy také dosahují vysokého počtu nedetekovatelné měřitelné reziduální nemoci v periferní krvi i kostní dřeni, což je významný příznivý prognostický faktor. Velkou výhodou je podávání po časově omezenou dobu, což snižuje expozici potenciálním nežádoucím účinkům, minimalizuje se rovněž riziko vzniku rezistentních klonů a zejména to pacientům umožňuje dlouhé období bez léčby. V článku je diskutováno postavení režimů s venetoklaxem v doporučeních pro první linii léčby CLL, představeny jsou výsledky hlavních klinických studií i rozdíly v jednotlivých režimech.

Klíčová slova: chronická lymfocytární leukemie, BCL-2 inhibitory, venetoklax.

Venetoclax in the first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia

In the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia, fixed duration regimens with venetoclax play a crucial role. Combinations of venetoclax + obinutuzumab and more recently ibrutinib+venetoclax, demonstrated high efficacy with a favorable safety profile. Both regimens also achieve high rates of undetectable measurable residual disease in peripheral blood and bone marrow, a significant favorable prognostic factor. The main advantage is time-limited treatment, which reduces exposure to potential side effects, minimises the risk of developing resistant clones and allows patients a long period of drug holidays. This article discusses the role of venetoclax regimens in the guidelines for first-line treatment of CLL, shows the results of the main clinical trials and presents the differences between the regimens.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, BCL-2 inhibitors, venetoclax.

MUDr. Martin Špaček, Ph.D.

I. interní klinika – hematologie, Všeobecná fakultní nemocnice a 1. LF UK, Praha

martin.spacek@vfn.cz

Úvod

Chronická lymfocytární leukemie (CLL) patří s incidencí cca 5 případů na 100 tisíc obyvatel za rok mezi nejčastější hematologická onemocnění. Na rozdíl od incidence, která nemá vzestupný charakter, stoupá v posledních letech jednoznačně prevalence tohoto onemocnění, což je dáno především lepšími terapeutickými výsledky a delším přežitím pacientů. Zásadní zlepšení přišlo s nástupem cílené terapie, jejíž první zástupce – ibrutinib – byl schválen pro použití v léčbě CLL již v roce 2014.

Hlavní skupinou těchto malých molekul jsou inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK) a BCL-2 inhibitory. V současné době jsou k dispozici pro léčbu CLL již tři kovalentní BTK inhibitory: akalabrutinib, ibrutinib a zanubrutinib. Ve skupině BCL-2 inhibitorů zůstává nadále jediný zástupce, a to venetoklax. Hlavními výhodami cílené terapie je vyšší účinnost (včetně pacientů s aberací genu TP53), nižší četnost nežádoucích účinků oproti chemoterapii či jednodušší aplikace (jedná se o perorální preparáty). Díky tomu lze léky podávat i u starších a/nebo komorbidních pacientů, nicméně je třeba pamatovat na některé specifické nežádoucí účinky či lékové interakce. Ačkoli cílené léky přinášejí pro nemocné s CLL celou řadu výhod, nejsou dosud v ČR hrazené pro všechny pacienty. Nejvíce chybí úhrada těchto léků u mladších nemocných, kteří jsou bez významných komorbidit a u kterých je standardně k dispozici pouze imunochemoterapeutický režim FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab). Tito pacienti by však z cílené terapie profitovali nejvíce, mimo jiné i s ohledem na riziko vzniku sekundárních malignit.

BTK inhibitory se podávají kontinuálně do progresu CLL či neakceptovatelné toxicity. To s sebou ale přináší některé nevýhody, jako je kumulace nežádoucích účinků v čase, riziko vzniku rezistentních mutací nebo i nutnost relativně častých kontrol a riziko nižší compliance při dlouhodobém užívání léků.

Jednou z hlavních výhod terapeutických režimů s venetoklaxem je proto podávání po časově omezenou dobu. V první linii je to kombinace venetoklaxu + obinutuzumabu (VenO) po dobu jednoho roku, v relapsech venetoklaxu + rituximabu (VenR) po dobu dvou let. Schválenou indikací u CLL má již také kombinace ibrutinibu + venetoklaxu (I + V), která se podává celkově po dobu 15 měsíců, nicméně dosud nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.

Chemoimunoterapie v 1. linii

U mladších pacientů bez významných komorbidit, kteří jsou tudíž schopni absolvovat fludarabinový režim v plné dávce (tj. FCR), není v první linii v současné době hrazena žádná cílená léčba, pokud nemají aberaci genu TP53. Je třeba uvést, že režim FCR dosahuje u pacientů s mutovaným stavem IGHV v některých případech velice dlouhého přežití bez progresu (PFS) (1). Na druhou stranu přibývá dat, která ukazují lepší výsledky cílené terapie i u této prognosticky příznivé populace. Např. ve studii E1912, ve které byli pacienti randomizováni do ramene FCR nebo ibrutinib-rituximab, bylo signifikantně lepší PFS nejen na celém souboru pacientů, ale i v podskupině s mutovaným stavem IGHV (HR: 0,27, $p < 0,001$) (2).

Nověji byla publikována data ze studie GAIA-CLL13, kam byli zařazováni fit pacienti

s CLL (CIRS ≤ 6 , normální clearance kreatininu) (3). Pacienti byli 1:1:1:1 randomizováni do čtyř ramen: chemoimunoterapie (FCR nebo BR), VenR, VenO, nebo VenO + ibrutinib (délka podávání venetoklaxu byla ve všech ramenech 1 rok). Režim VenO (s ibrutinibem nebo bez) vs. chemoimunoterapie dosáhl statisticky významně vyššího počtu nedetekovatelné měřitelné (minimální) reziduální nemoci (MRN) v periferní krvi a delšího PFS ve třech letech: VenO + ibrutinib 90,5 %, VenO 87,7 %, chemoimunoterapie 75,5 % ($p < 0,0001$).

Důležitým argumentem k opuštění intenzivní chemoimunoterapie u CLL je kromě vyšší účinnosti cílené léčby také vyšší riziko vzniku sekundárních malignit. Např. v uvedené studii CLL13 byl navzdory pouze tříletému sledování prokázán vyšší výskyt kožních karcinomů v rameni s chemoimunoterapií oproti třem zbývajícím ramenům s cílenou léčbou.

V našem souboru 25 814 pacientů s CLL ze střední Evropy (ČR, Maďarsko, Polsko), z nichž 39,9 % bylo léčeno, jsme prokázali specificky léčbu režimem FCR jako statisticky významný faktor vyššího rizika vzniku sekundárních malignit (4).

Přesto lze výjimečně v některých situacích chemoimunoterapii u pacientů s CLL využít, a to hlavně režim obinutuzumab + chlorambucil (OC1b). U starších nemocných s významnými komorbiditami (renální insuficience apod.) a horším výkonnostním stavem může nadále být racionální tento režim použít. U chlorambucilu je minimální riziko syndromu nádorového rozpadu (TLS), celkově tento režim bývá dobře tolerován, a to při nezanedbatelné účinnosti zejména u pacientů s mutovaným stavem IGHV. Ve studii CLL14 (5) měli pacienti s mu-

tovaným stavem IGHV léčení kombinací OC1b medián PFS 62,2 měs. (v celém souboru byl 36,4 měs.), což byl pochopitelně horší výsledek než u VenO (medián PFS nedosažen), ale v uvedené skupině nemocných je jistě klinicky akceptovatelný.

Venetoklax

Venetoklax byl první a nadále je jediný selektivní BCL-2 inhibitor schválený pro použití v léčbě CLL (v EU byl schválen pro léčbu CLL v roce 2016). Venetoklax se specificky váže na protein BCL-2 (B-cell lymphoma-2), což vede ke spuštění apoptózy v leukemických buňkách. V prvních klinických studiích prokázal významnou a rychlou klinickou aktivitu, což ale bylo doprovázeno vyšším rizikem TLS. Po zavedení postupného zvyšování dávky (ramp-up) na začátku léčby (začíná se 20 mg/den, potom se zvyšuje po týdnů na 50 mg, 100 mg, 200 mg a finální dávka 400 mg 1x denně p. o.) a dalších preventivních opatření téměř nebyly pozorovány klinicky významné TLS. Často (zhruba ve 40 %) je u venetoklaxu pozorována neutropenie, která ale není spojena se zvýšeným rizikem febrilní neutropenie a zpravidla ji lze rychle vyřešit podáváním růstových faktorů (G-CSF). Oproti BTKi nemá venetoklax v zásadě žádné jiné relativně „specifické“ nežádoucí účinky (jako je např. fibrilace síní u BTKi). Zásadní výhodou režimů s venetoklaxem je fixní délka podávání, tj. v první linii v kombinaci s obinutuzumabem 1 rok a v relapsu v kombinaci s rituximabem 2 roky. Hlavním předpokladem umožňujícím časově omezenou délku léčby je vysoká účinnost venetoklaxu s dosažením vysokého počtu kompletních remisí, včetně vysokého zastoupení MRN.

Venetoklax v současných doporučeních pro léčbu CLL

Režimy s venetoklaxem patří mezi hlavní terapeutické možnosti v léčbě CLL, a to v první linii i v relapsech. Bohužel jsme v našich podmínkách do jisté míry limitováni úhradovými podmínkami (viz tabulka 1). Zmíněným hlavním problémem je, že úhradová kritéria v první linii pro kombinaci VenO nyní nesplňují mladší fit pacienti, kteří by ale z dlouhodobého hlediska z této terapie nejvíce profitovali, ať už stran minimálního rizika selekce rezistentních klonů, nebo uvedeného nižšího rizika sekundárních malignit. Současná doporučení České skupiny pro CLL (viz tabulka 2). zohledňují tuto situaci a stále uvádějí jako možnou terapii FCR, byť s uvedenými výhradami. V praxi se naštěstí daří řadu těchto pacientů léčit v klinických studiích, případně lze žádat pojišťovnu o úhradu, a tak na většinu hematologických center je v poslední době využíván režim FCR jen zcela výjimečně (osobní sdělení).

Kromě kombinace VenO má v EU již od roku 2022 schválenou indikaci k léčbě CLL v první linii kombinace ibrutinibu + venetoklaxu, která je proto v doporučeních ČSCLL také uvedena. Zatím ale nemá stanovenou žádnou úhradu, proto je případně nutné žádat zdravotní pojišťovnu.

Venetoklax + obinutuzumab (VenO)

V první linii ve studii CLL14 byl u pacientů s významnými komorbiditami (CIRS > 6), nebo sníženou clearance kreatininu (< 70 ml/min) porovnáván VenO vs. OClb (5). Venetoklax byl podáván po fixní délku 12 měsíců a obinutuzumab 6 měsíců v klasickém schématu zahrnujícím celkem 9 infuzí. Při 5letém sledování bylo PFS v režimu s venetoklaxem 63 % vs. 27 % v druhém rameni. V době ukončení terapie dosáhl VenO vysokého zastoupení nedetekovatelné MRN (76 % v periferní krvi, 57 % v kostní dřeni). Prodloužené sledování v 6 letech, prezentované na kongresu EHA v roce 2023, ukázalo medián

Tab. 1. Indikační omezení úhrady venetoklaxu (SÚKL, 4/2024)

	Venetoklax je hrazen:
1. linie	1) V kombinačním režimu s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progresse onemocnění či výskytu nepříjemné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
Relapsy	2) V kombinačním režimu s rituximabem u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL) o stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: a) jsou refrakterní na poslední léčbu; b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemoterapii; d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p. Přípravek je hrazen do progresse onemocnění (tj. i po vyčerpání 6 předepsaných cyklů rituximabu) nebo do projevů nepříjemné toxicity, nejdéle po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu s podáním rituximabu, dle toho, co nastane dříve.

Tab. 2. Přehled možností pro 1. linii léčby CLL (<https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii>)

	Hlavní léčebná možnost na základě úhradových podmínek v ČR	Další léčebné možnosti (dle abecedy)
Nepřítomnost delece 17p/mutace TP53		
Nemocní v dobrém stavu	FCR	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Nemocní s významnými komorbiditami	Venetoklax + obinutuzumab	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Obinutuzumab + chlorambucil Zanubrutinib*
Přítomnost delece 17p/ mutace TP53		
	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§]	Ibrutinib + venetoklax* Idelalisib + rituximab** Venetoklax + obinutuzumab***

*Léčba nemá t. č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění

**U pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba

***Úhrada t. č. pouze pro nemocné s významnými komorbiditami

[§]Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).

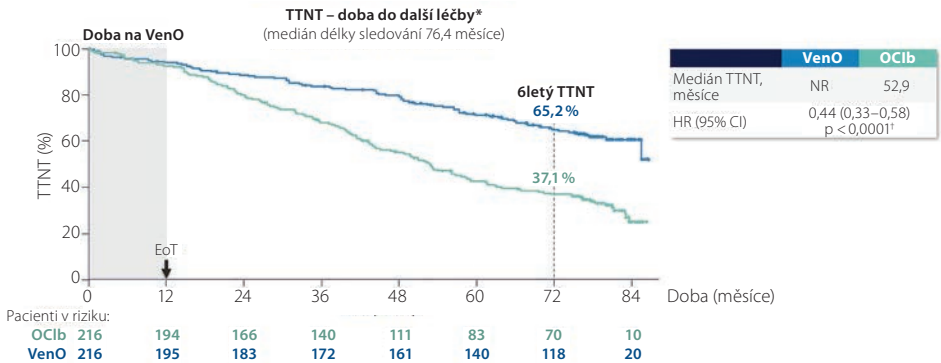
FCR = fludarabin + cyklofosfamid + rituximab

PFS 76,2 měs. v rameni VenO oproti 36,4 měs. v rameni OClb (6). Důležitým parametrem je i čas do další léčby, protože řada pacientů může být v případě relapsu zpočátku jen sledována. V 6 letech bylo bez další terapie 65,2 % pacientů po VenO a 37,1 % po OClb, přičemž riziko zahájení nové terapie bylo zredukováno o 56 % s VenO proti OClb (HR 0,44; 0,33–0,58) (viz obrázek 1). Rozdíl na hranici statistické významnosti (HR 0,69, $p = 0,052$) byl i v celkovém přežití (OS), které bylo v 6 letech 78,7 % u VenO a 69,2 % u OClb. Lze očekávat, že s ještě delší dobou sledování bude rozdíl významnější, protože vzhledem k dlouhému přežití pacientů s CLL

bývá obecně v klinických studiích nutné dlouhé sledování k průkazu rozdílů v OS.

Pro mladší fit pacienty s CLL byla určena již citovaná studie CLL13 (CIRS ≤ 6 a normální clearance kreatininu) (3). Finální restaging prokázal signifikantně vyšší účinnost VenO oproti chemoimunoterapii (FCR nebo BR) ve smyslu vyššího zastoupení nedetekovatelné MRN: 86,5 % vs. 52 % v periferní krvi a 72,5 % vs. 37,1 % v kostní dřeni. Ve 4 letech bylo i významně lepší PFS: 81,8 % VenO a 62 % chemoimunoterapie ($p < 0,001$). Design studie nebyl zaměřen na porovnání všech jednotlivých ramen mezi sebou, ale jen na porovnání tří jednotlivých režimů s ve-

Obr. 1. Doba do další antileukemické léčby (Al-Sawaf O. EHA 2023, abstract S145)



Riziko zahájení další antileukemické léčby bylo v režimu VenO sníženo o 56% vs. režim OC1b.

*TTNT byl definován jako doba od data randomizace do data prvního podání nové antileukemické léčby nebo úmrtí před zahájením další linie léčby

†Popisné. EoT – konec léčby, FTD – fixní doba léčby, HR – poměr rizik, NR – nebyl dosažen, TTNT – doba do další léčby

netoklaxem proti chemoimunoterapii. Přesto lze oprávněně usuzovat, že kombinace VenO je účinnější než VenR, protože jak na úrovni MRN, tak stran PFS nebyl režim VenR významně lepší než chemoimunoterapie. Anti-CD20 protilátka obinutuzumab tak hraje důležitou roli v kombinaci s venetoklaxem.

Standardní režim VenO začíná čtyřmi aplikacemi obinutuzumabu (den 1, 8, 15 v 1. cyklu, přičemž první dávka se rozdělí do 2 infuzí – 100 mg a 900 mg) a až následně (den 22 1. cyklu) se zahajuje ramp-up perioda venetoklaxu. Výhodou tohoto přístupu je časté snížení rizika TLS před zahájením léčby venetoklaxem, přičemž většina pacientů nemá v době zahájení již přítomnou lymfocytózu. Nevýhodou obinutuzumabu je zpravidla nutnost hospitalizace při prvním podání (časté reakce spojené s infuzí – IRR) i následné opakované infuzní aplikace spojené s pobytem na denním stacionáři. Na druhou stranu obrovským

benefitem je časově omezená terapie na 1 rok a po prvním půlroce pokračování jen samotného venetoklaxu, kdy i v běžné praxi vidáme minimum nežádoucích účinků.

Ibrutinib + venetoklax (I + V)

Tato novější kombinace BTK a BCL-2 inhibitoru má již od roku 2022 v Evropě schválenou indikaci k léčbě CLL v první linii, v ČR ale nemá dosud stanovenou úhradu. Jedná se z hlediska mechanismu účinku o kombinaci vhodně se doplňujících léků se synergistickým a komplexním protinádorovým účinkem. Inhibitor BTK ibrutinib mobilizuje CLL buňky z lymfatických uzlin a může zvyšovat senzitivitu CLL buněk k venetoklaxu (7).

Studie fáze 3 GLOW porovnávala v první linii I + V proti režimu OC1b u starších a/nebo komorbidních pacientů (věk ≥ 65 let nebo věk < 65 let a CIRS > 6 nebo clearance kreatininu

< 70 ml/min) (8). V posledních letech prezentovaných na kongresu ASH v roce 2023 bylo v 54 měsících PFS 66,5 % u I + V vs. 19,5 % u OClb (HR = 0,265, $p < 0,0001$) a rovněž i celkové přežití bylo významně vyšší (84,5 % vs. 63,7 %, HR 0,0453, $p = 0,0038$) (9). Co se týče bezpečnosti léčby, tak v rameni OClb se vyskytlo více neutropenií, trombocytopenií a TLS. Naproti tomu v kombinaci I + V nebyl zaznamenán žádný případ TLS, ale bylo vyšší zastoupení infekcí, průjmů, hypertenze, fibrilací síní a hyponatremie.

Ve studii fáze 2 CAPTIVATE byli mladší (< 70 let) a fit nemocní rovněž léčeni režimem I + V v první linii (10). Studie měla dvě kohorty, jednu s fixní délkou léčby (tj. ibrutinib 3 cykly a následně I + V 12 cyklů) a druhou s délkou léčby podle stavu MRN po ukončení úvodní léčby (opět 3 cykly ibrutinib a 12 cyklů I + V). Při potvrzení nedetekovatelné MRN byli pacienti znovu randomizováni buďto k pokračování ibrutinibu, nebo podávání placebo. Pokud nebyla potvrzena nedetekovatelná MRN, potom probíhala randomizace do ramene s ibrutinibem v monoterapii, nebo pokračování I + V.

V kohortě s fixní délkou léčby byly celkové odpovědi na léčbu 96 %, přičemž 56 % pacientů splnilo kritéria kompletní remise a PFS ve 2 letech bylo 95 % (10). Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem, nauzea, neutropenie a artralgie. Fibrilace síní se vyskytla u 4 % nemocných. V delším sledování prezentovaném na kongresu ASH v roce 2023 bylo v 54 měs. PFS 70 % a OS 97 % (11).

Co se týče MRN kohorty, tak primárním cílem ve skupině s dosaženou nedetekovatelnou MRN po kombinované léčbě I + V bylo jednoleté přežití bez choroby (disease-free survival, DFS), defino-

vané i jako absence relapsu na úrovni MRN. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v DFS v 1 roce mezi pacienty v rameni s ibrutinibem (100 %) a placebem (95 %) (12). To ukazuje na vysokou účinnost časově omezené terapie I + V a minimálně v případě dosažení nedetekovatelné MRN zřejmě nepřináší další terapie žádný benefit.

Jednou z výhod režimu I + V je kromě vysoké účinnosti i úvodní podání 3 cyklů monoterapie ibrutinibem (následované 12 měsíci kombinované terapie I + V), což významně snižuje riziko TLS při následném zahájení léčby venetoklaxem, které tak častěji bude moci probíhat ambulantně. Vzhledem k tomu, že se jedná o zcela perorální terapii, většina pacientů bude moci celou léčbu podstoupit komfortněji bez hospitalizace i bez nutnosti infuzní terapie v denním stacionáři. Na druhou stranu bude nutné počítat zejména s vedlejšími účinky ibrutinibu, ačkoli podávaného pouze po fixní dobu 15 měsíců. Proto především u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem bude nutné pečlivě zvážit možnosti léčby a spíše volit jinou terapii.

V současné době nemáme k dispozici přímé porovnání režimů VenO a I + V. Při nepřímém porovnání dostupných dat z klinických studií se zdá, že obě léčby budou mít velmi podobnou účinnost a rozhodování při výběru léčby tak bude více než na účinnosti záležet na spektru nežádoucích účinků, komorbiditách pacienta (renální, kardiovaskulární), možnostech hospitalizace či preferencích pacienta. Přímé porovnání těchto režimů probíhá v současnosti ve studii CLL17 (NCT04608318), kde jsou pacienti randomizováni do tří ramen: ibrutinib v monoterapii (kontinuálně), VenO a I + V. Výsledky budou důležité i ve smyslu porovnání fixní délky terapie oproti kontinuálně podávané.

Závěr

U CLL jsme v posledních letech díky účinnější a bezpečnější cílené léčbě již téměř zcela opustili chemoimunoterapii. V běžné praxi jsme stále limitováni omezenými úhradovými podmínkami, a to zejména v první linii léčby paradoxně u mladších fit pacientů, kteří mohou z cílené léčby nejvíce profitovat. V dohledné době ale očekáváme v první linii rozšíření úhrady režimu VenO pro všechny pacienty a dále úhradu režimu I + V alespoň u části pacientů. V obou případech se jedná o časově omezenou terapii, což přináší řadu výhod, jako je nízké riziko vzniku rezistent-

ních mutací, nižší výskyt nežádoucích účinků v čase a zejména dlouhé období bez léčby, což zvláště v první linii oceňuje i většina pacientů. Jednou z otázek do budoucna zůstává využití monitorace MRN v běžné praxi. S jistotou se jedná o zásadní prognostický faktor po léčbě, přičemž VenO i I + V dosahuje vysokého počtu nedetekovatelné MRN. Zda ale např. přetrvávající detekovatelná MRN po fixní délce léčby povede k nějaké formě udržovací terapie, nebo jestli naopak časné dosažení nedetekovatelné MRN povede ke zkrácení léčby, mohou zodpovědět teprve probíhající klinické studie.

LITERATURA

1. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: Updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-215.
2. Shanafelt TD, Wang XV, Hanson CA, et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood*. 2022;140(2):112-120.
3. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(19):1739-1754.
4. Kósa F, Nečasová T, Špaček M, et al. Secondary malignancies and survival of FCR-treated patients with chronic lymphocytic leukemia in Central Europe. *Cancer Med.* 2023;12(2):1961-1971.
5. 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. Oncol.* 2020;21(9):1188-1200.
6. Al-Sawaf O. EHA 2023, abstract S145.
7. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *N. Engl. J. Med.* 2019;380(22):2095-2103.
8. Kater AP, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022;1(7):EVIDo2200006.
9. Moreno C. ASH 2023, abstract 634.
10. 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.
11. Ghia P. ASH 2023, abstract 633.
12. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib Plus Venetoclax for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Primary Analysis Results From the Minimal Residual Disease Cohort of the Randomized Phase II CAPTIVATE Study. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(34):3853-3865.

Venetoklax v terapii relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie

Heidi Móciková

Hematologická klinika, FNKV a 3. LF UK, Praha

V léčbě relabující/refrakterní chronické lymfocytární leukemie (R/R CLL) hraje zásadní roli režim venetoklax v kombinaci s monoklonální protilátkou anti-CD20 – rituximabem. Tento režim prokázal významně vyšší účinnost oproti imunochemoterapii. Cílená léčba se stala preferovaným standardem v této indikaci. Nadále se diskutuje o optimální sekvenci a kombinaci léčiv. Ve výběru druhé a vyšší linie léčby sehrává roli několik faktorů. Snahou je individualizovat léčbu pro jednotlivého pacienta. V článku je uveden přehled aktuálních výsledků studií s venetoklaxovými režimy u R/R CLL a současné možnosti terapie a úhrady těchto režimů. Také je zde diskutován význam minimální reziduální nemoci a časově omezené terapie.

Klíčová slova: venetoklax, rituximab, ibrutinib, akalabrutinib.

Venetoclax in treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia

In the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia, the venetoclax regimen in combination with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab plays a crucial role. This regimen has shown significantly higher efficacy compared to immunochemotherapy. Targeted drugs has become the preferred standard of treatment in this indication. Optimal sequence and combinations of the new targeted drugs are subjects of ongoing discussion. Several factors are involved in the selection of the second and higher lines of treatment. The goal is to individualize treatment for the specific patient. This article reviews recent study results in R/R CLL with venetoclax regimens and current treatment and reimbursement options for these regimens. The importance of minimal residual disease and time-limited treatment is also discussed.

Key words: venetoclax, rituximab, ibrutinib, acalabrutinib.

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.

Hematologická klinika FNKV a 3. LF UK Praha

heidi.mocikova@fnkv.cz

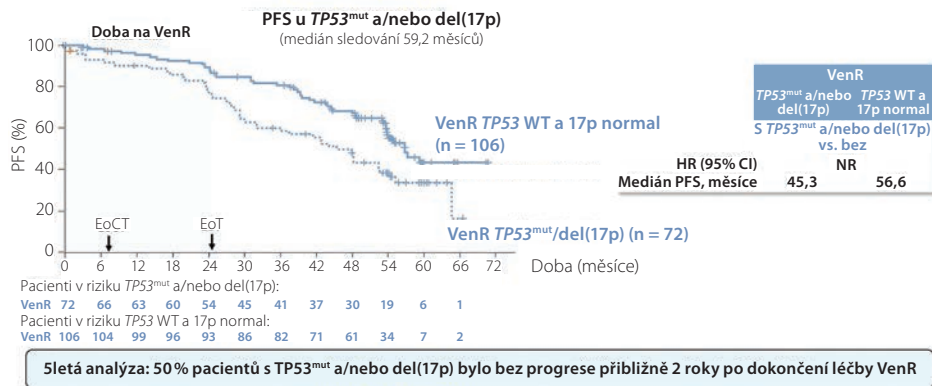
Úvod

V současnosti lze u chronické lymfocytární leukemie (CLL) dosáhnout dlouhodobé remise pomocí první linie léčby, ale CLL zůstává nadále nevyléčitelným onemocněním a pacienti nadále s různým časovým odstupem relabují. V případě refrakterní nemoci se jedná o progresi na léčbě do 6 měsíců od ukončení léčby, nebo nedosažení odpovědi na léčbu. Léčba relabující/refrakterní CLL (R/R CLL) se zahajuje, pokud je splněno alespoň jedno z indikačních kritérií, které definoval „International Workshop on CLL“ (iwCLL) (1). Při výběru léčiva v relapsu je nutné vzít v úvahu typ předchozí léčby, vznik časného relapsu, přítomnost nepříznivých molekulárně-genetických faktorů, jako je *del(17p)*, mutace *a/nebo* delece *TP53*, nemutovaný stav genu *IGHV*, komplexní karyotyp, dále klinický stav pacienta včetně komorbidit, aktuální medikaci, možnost účasti v klinických studiích, preference pacienta a také finanční náročnost léčby. Jednou z možností léčby relabující/refrakterní CLL je kombinace venetoklaxu + rituximabu (VR), která poskytuje pacientům množství výhod. Má vysokou účinnost ve smyslu častého dosažení nedetekovatelné minimální reziduální nemoci (MRD) a léčba je navíc omezena na 2 roky v porovnání s léčbou inhibitory Brutonovy kinázy (BTKi), kde je nutná dlouhodobá kontinuální léčba do progresu (či nepříjemné toxicity), což zvyšuje riziko kumulace nežádoucích účinků, poklesu lékové compliance a selekce rezistentního klonu. V následujících kapitolách se seznámíme blíže se současnými možnostmi použití venetoklaxu v terapii relabující/refrakterní CLL.

BCL-2 inhibitor venetoklax

BCL-2 protein je klíčovým regulátorem procesu apoptózy. Venetoklax je perorální inhibitor BCL-2 proteinu. Venetoklax byl nejprve studován jako samostatný lék podávaný u pacientů s relabující/refrakterní CLL do progresu onemocnění. Současné léčebné postupy jej využívají nejčastěji v kombinaci s anti-CD20 protilátkou a/nebo BTK inhibitorem jako časově omezenou léčbu. V případě relabující/refrakterní CLL byl ve studii MURANO porovnáván venetoklax s rituximabem (režim VR, trvání 24 měsíců) s režimem bendamustin plus rituximab (BR).

Sedmileté výsledky multicentrické, randomizované studie fáze III MURANO prokázaly u pacientů s R/R CLL lepší PFS a OS po fixní dvouleté délce léčby v rameni venetoklaxu s rituximabem (VR) ve srovnání s imunochemoterapií bendamustinu s rituximabem (BR): medián PFS byl významně delší ve skupině VR (54,7 měsíců) oproti skupině BR (17 měsíců), HR = 0,25 (2–4). Sedmileté PFS bylo ve skupině VR 23 % a ve skupině BR bylo nehodnotitelné, sedmileté OS bylo v rameni VR 69,6 % oproti 51 % v rameni BR. Medián doby do další léčby (TTNT) byl významně delší v rameni VR (63 měsíců) ve srovnání s ramenem BR (24 měsíců), HR = 0,30. Kombinace venetoklaxu a rituximabu představuje možnost účinné terapie R/R CLL také pro rizikové pacienty s *del(17p)* a/nebo *TP53mut* (2). Ve studii MURANO byl medián PFS o něco kratší ve skupině pacientů s *del(17p)/TP53mut* – 45,3 měsíců ve srovnání se skupinou bez *del(17p)/TP53mut* – 56,6 měsíců (graf 1). Podobného mediánu PFS ve skupině pacientů s *del(17p)/TP53mut* u R/R CLL bylo dosaženo např. ve studii RESONATE – 40,7 měs. (5), nebo ASCEND – 45,5 měs. (6), kde byly kontinuálně po-

Graf 1. Medián PFS u rizikových pacientů ve studii MURANO (Seymour a kol., NEJM 2018)

Stanoveno metodou FISH.

B – bendamustin; EoCT – konec kombinované léčby; EoT – konec léčby; FISH – fluorescenční in situ hybridizace; NR – nereportováno; R – rituximab; Ven – venetoklax; WT – divoký typ

dávány BTK inhibitory. V prvním případě ibrutinib a ve druhém akalabrutinib.

Minimální reziduální nemoc

Léčba venetoklaxovými režimy vede k dosažení vysoké míry hlubokých odpovědí. Kompletní remise a dosažení negativy MRD (uMRD) jsou častější při léčbě venetoklaxovými režimy oproti monoterapii BTKi. Konkrétně terapie režimem VR u R/R CLL ve studii MURANO vedla k dosažení negativy MRD v periferní krvi u **62,4% pacientů** vs. 13,3% pacientů po BR (měřeno po ukončení kombinované terapie) (7) (graf 2).

Stav minimální reziduální nemoci je jedním z důležitých prediktorů PFS.

Když se podíváme na vztah PFS a dosažení negativy MRD, tak ve skupině VR byl medián PFS významně delší u pacientů, kteří dosáhli MRD negativitu na konci léčby, oproti MRD pozitivním případům (52,5 vs. 18 měsíců, $p < 0,0001$). U pacientů s nedetekovatelnou MRD bylo v rameni VR

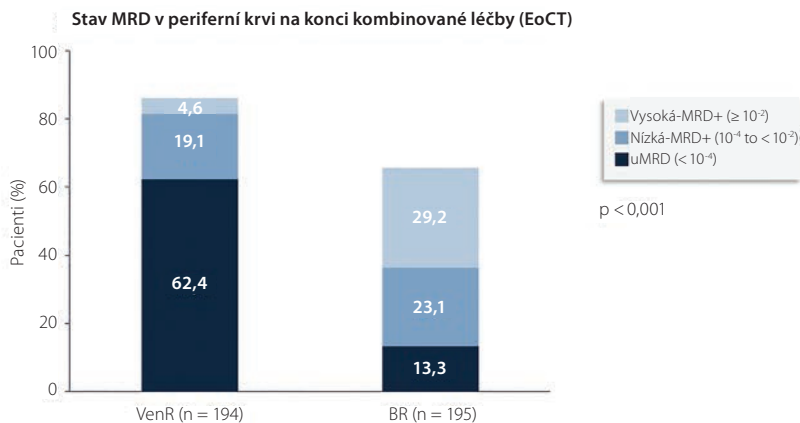
významně delší dvouleté PFS oproti pacientům s trvalou vysokou MRD, i když se tento rozdíl neprojel do významně delšího OS.

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 trvalou pozitivitou. Tento přístup je nyní ověřován v klinických studiích a sledování MRD zatím není standardem v běžné klinické praxi.

Výhody časově omezené terapie

Při časově omezené léčbě obecně je menší riziko kumulace nežádoucích účinků terapie, jelikož lék, který je podáván kratší dobu, generuje méně vedlejších účinků a má výhodu v tom, že je zde méně pravděpodobný vznik rezistence na léčbu a v relapsu je možné stejnou léčbu zopakovat. Platí také omezení rizika lékových interakcí u pacientů s častou rozsáhlou souběžnou medikací. Zároveň máme naději na lepší

Graf 2. Stav MRD ve studii MURANO (Kater a kol., JCO 2019)



Na konci kombinované léčby režimem VenR dosáhlo 62,4 % pacientů uMRD v periferní krvi.

B – bendamustin; EoCT – konec kombinované léčby; MRD – minimální reziduální nemoc; R – rituximab; Ven – venetoklax

spolupráci pacienta, který se může soustředit na léčbu po kratší období a následně profituje z lékových prázdnin.

Časově omezené léčebné režimy s venetoklaxem mají potenciál dosáhnout hluboké léčebné odpovědi, často na úrovni nedetekovatelné minimální reziduální nemoci, která se propisuje do delších intervalů přežití bez progresu a doby do další terapie. Kratší expozice terapii zakládá také menší pravděpodobnost vzniku mutací, resp. mutovaných (sub)klonů s případnou rezistencí na léčbu. Mechanismus vzniku rezistence na venetoklax není plně objasněn, jednou z možností je bodová mutace Gly101Val v BCL-2, která narušuje vazbu venetoklaxu na BCL-2 receptor (8). Z dalších možností vzniku rezistence je zvýšená účinnost antiapoptotických proteinů, jako je MCL-1 a BCL-xL (9). Výskyt rezistentních mutací

je při časově omezené léčbě nízký. Z pohledu sekvencování léčebných linií je možný případný retreatment stejným režimem při progresi onemocnění.

Opakování terapie s venetoklaxem

Časově omezený charakter kombinované terapie umožňuje v případech progresu onemocnění zvažovat opakování léčby (retreatment). Ve studii MURANO bylo 25 pacientů s progresí po VR znovu léčeno venetoklaxovým režimem s celkovou odpovědí 72 % (CR 24 %) a medián PFS byl 23,3 měsíců (4). Přesto, že po kombinované léčbě VR 32 % pacientů dosáhlo nedetekovatelnou MRD, nebyla v dalším průběhu na samotném venetoklaxu trvalá a žádný z pacientů si neudržel nedetekovatelnou MRD na konci opakované léčby.

Současné možnosti léčby pacientů s R/R CLL dle úhrady v ČR

Venetoklax v kombinaci s rituximabem je u R/R CLL hrazen ve stejných indikacích jako BTKi. Pokud pacient již byl léčen kombinací venetoklaxu s anti-CD20 protilátkou a dosáhl odpovědi, v případě dalšího relapsu je možné na základě studie MURANO kombinaci venetoklaxu s rituximabem podat opakovaně. Venetoklax v monoterapii u R/R CLL v součas-

nosti nemá v ČR úhradu, ale je možné požádat o schválení úhrady revizního lékaře.

Současné možnosti léčby a úhradových podmínek přípravku Venclyxto u R/R CLL v ČR shrnuje tabulka 1.

Možnosti léčby relabující/refrakterní CLL dle doporučení ČSCLL

Volba vhodného léčebného režimu je dána celkovým stavem, komorbiditami, věkem pa-

Tab. 1. Možnosti léčby relabující/refrakterní CLL přípravkem Venclyxto v ČR (stav k 4/2024)

Účinná látka	Indikace u chronické lymfocytární leukemie (SPC Venclyxto)	Úhradové podmínky v ČR (SÚKL, stav k 4/2024)
Venetoklax + rituximab	Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu.	V kombinačním režimu s rituximabem u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL) o stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemoimunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p. Přípravek je hrazen do progresu onemocnění (tj. i po vyčerpání 6 předepsaných cyklů rituximabu) nebo do projevu nepřijatelné toxicity, nejdéle po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu s podáním rituximabu, dle toho, co nastane dříve.
Venetoklax (monoterapie)	Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL: (a) s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitory dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala nebo (b) s absencí delecí 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru.	V současné době bez úhrady (možnost žádosti na paragraf 16).

cienta a přítomností delece 17p/mutace *TP53*. Rozhodující je také, jakou pacient dostal předchozí terapii, jaká byla odpověď a délka jejího trvání.

Hlavní léčebnou možnost u pacientů s relapsem po chemoimunoterapii představuje časově omezená terapie venetoklaxem s rituximabem nebo terapie BTK inhibitory. V případě časově omezené cílené terapie, tj. u režimů s venetoklaxem, není v současné době jednoznačně stanovena minimální délka trvání odpovědi, po které lze režim s venetoklaxem zopakovat. Lze předpokládat, že by trvání odpovědi mělo být alespoň 1–2 roky. V případě krátkého trvání odpovědi po terapii režimem s venetoklaxem, progresi na této terapii nebo ukončení léčby venetoklaxem z důvodu toxicity jsou hlavní možností léčby kovalentní BTK inhibitory (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib).

V případě předchozí terapie BTK inhibitory je rozhodující, z jakého důvodu byla terapie ukončena. Pokud byl kovalentní BTK inhibitor vysazen pro nežádoucí účinky, potom lze zvážit terapii

alternativním BTK inhibitorem, nebo kombinací venetoklax + rituximab. Jestliže jde o progresi na BTK inhibitoru, tak hlavní následnou léčebnou možností je venetoklax + rituximab. V případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace *TP53* můžeme použít venetoklax s rituximabem nebo BTK inhibitory. U pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měla být preferována terapie venetoklaxem s rituximabem či BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib). Současné možnosti léčby R/R CLL v ČR dle doporučení ČSCLL shrnuje tabulka 2.

Kombinace BTK inhibitoru a BCL-2 inhibitoru

Ve studii fáze II CLARITY pacienti s R/R CLL na léčbě kombinací ibrutinibu s venetoklaxem ve fixní délce podávání 53 % pacientů dosáhlo neměřitelnou MRD v krvi a 36 % v kostní dřeni po 12 měsících léčby (10). Celkem 89 % pacientů odpovědělo na léčbu a 51 % dosáhlo CR. Nežádoucí účinky byly mírné a dobře zvlada-

Tab. 2. Možnosti léčby relabující/refrakterní CLL dle doporučení ČSCLL (Červená kniha, <https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii>, aktualizace 23. 10. 2023)

Předchozí léčba CLL	Hlavní léčebná možnost (dle abecedy)
Bez předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem nebo venetoklaxem	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) ^{*§} Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – progresi	Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – intolerance	Alternativní kovalentní BTK inhibitor Venetoklax + rituximab
Venetoklax – progresi/intolerance	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)
Venetoklax – pozdní relaps ^{**}	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) Venetoklax + rituximab

^{*}Kontinuální léčba BTK inhibitorem je preferována při přítomnosti delece 17p/mutace *TP53*.

^{**}Pozdní relaps není po léčbě venetoklaxem v současné době jasně definován, předpokládá se trvání předchozí remise minimálně 1 rok po dokončení léčby.

[§]Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)

telné. Kombinace ibrutinibu s venetoklaxem a obinutuzumabem ve studii fáze II v kohortě 25 pacientů s R/R CLL dosáhla ORR 88 % (CR s nedetekovatelnou MRD 28 %). Z nežádoucích účinků se nejčastěji u léčby touto kombinací vyskytla neutropenie a trombocytopenie (11).

Nežádoucí účinky

Z nežádoucích účinků stupně ≥ 3 se u venetoklaxu v monoterapii nejčastěji vyskytla neutropenie (40 %) a infekce (25 %). Obdobně při kombinaci VR se z nežádoucích účinků stupně ≥ 3 nejčastěji vyskytla neutropenie (57,7 %), ale výskyt febrilní neutropenie a infekcí byl vyšší ve skupině s BR (2). Syndrom nádorového rozpadu (TLS) stupně ≥ 3 byl vyšší u kombinace VR oproti BR (3,1 % vs. 1,1 %) (2). Ke snížení rizika TLS se léčba venetoklaxem obvykle zahajuje v 5týdenním schématu za postupné eskalace dávky.

Sekvence léčby R/R CLL

V současnosti není jednoznačné doporučení, v jakém pořadí léčiva použít u R/R CLL, ale při výběru je nutné zohlednit faktory, které jsou uvedeny v úvodu. Z výsledků klinických studií vyplývá, že imunochemoterapie je ve srovnání s cílenou léčbou BTKi nebo VR méně účinná a obecně není doporučena. Pacienti, kteří netolerují ibrutinib, mohou být léčeni jiným BTKi (např. akalabrutinibem nebo zanubrutinibem).

U pacientů, kteří progredují na léčbě BTKi, je vhodné použít režim na bázi venetoklaxu, např. VR, který je časově omezen na 24 měsíců.

Při pozdním relapsu u časově omezené léčby VR je možné tuto léčbu zopakovat. V případě časného relapsu po VR je indikován BTKi. Chybí prospektivní srovnávací studie BTKi oproti režimům na bázi venetoklaxu. Metaanalýza 7 randomizovaných studií u R/R CLL nezjistila rozdíl v PFS a OS mezi skupinami léčenými ibrutinibem oproti venetoklaxu (12). Naproti tomu „real world“ retrospektivní analýza na souboru 433 pacientů s CLL zjistila vyšší podíl CR, který se promítl do delšího PFS, pokud se použil venetoklax $\pm$ anti-CD20 jako první léčba relapsu CLL ve srovnání s ibrutinibem (PFS HR = 0,29, $p = 0,036$) (13). Léčba ibrutinibem dosáhla ORR 71 % a CR 12 %, naproti tomu u venetoklaxu byla ORR 96 % a CR 56 % ($p < 0,001$). Tento rozdíl v PFS se nepromítl do zlepšení OS (HR = 1,2, $p = 0,70$). Hluboké odpovědi při terapii BTKi nejsou časté, proto je potřeba je dávat kontinuálně. Podíl CR/CRI je na začátku terapie nízký, ani v průběhu kontinuální terapie se však výrazně nezvyšuje. Režim VR dosahuje hlubokých odpovědí (CR/CRI 27 %) už po ukončení kombinované léčby (po 6 měsících na VR).

Závěr

Léčba relabující/refrakterní CLL se rychle mění. V současnosti je možné si vybrat z více možností cílené léčby, která je účinná a pacienti ji dobře snášejí. Nadále se zkoumá optimální sekvence cílené léčby a význam minimální reziduální nemoci. Dále se sledují nová léčiva u dvojité refrakterní pacientů.

LITERATURA

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment,

and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25):2745-2760.

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):1107-1120.
3. 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.
4. 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). Oral abstract #S201. European Hematology Association 2023 Congress; Jun 11, 2023, Frankfurt, DE.
5. Munir T, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-1363.
6. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere*. December 2022;6(12):e801.
7. 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.
8. Blombery P, Anderson MA, Gong JN, et al. Acquisition of the recurrent Gly-101Val mutation in BCL2 confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Discov*. 2019;9(3):342-353.
9. Blombery P, Thompson ER, Nguyen T, et al. Multiple BCL2 mutations cooccurring with Gly101Val emerge in chronic lymphocytic leukemia progression on venetoclax. *Blood*. 2020;135(10):773-777.
10. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: the CLARITY study. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2722-2729.
11. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, et al. Phase II study of combination obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in treatment-naïve and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(31):3626-3637.
12. Molica S, Giannarelli D, Mirabelli R, et al. The magnitude of improvement in progression-free survival with targeted therapy in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia based on prognostic risk category: a systematic review and metaanalysis. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(7):1644-1649.
13. Eyre TA, Lamanna N, Roeker LE, et al. Comparative analysis of targeted novel therapies in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Haematologica*. 2021;106(1):284-287.

Indikace: Přípravek Venclyxto v kombinaci s obinituzumabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou CLL. Přípravek Venclyxto v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu. Monoterapie přípravkem Venclyxto je indikována k léčbě CLL s delcí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů s nevhodných k léčbě inhibitorů dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala, nebo u absenci delce 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemioimunoterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; U pacientů s CLL současně použití se silnými inhibitory CYP3A při zahájení terapie a během titrace dávky; u všech pacientů užívání přípravků obsahujících trezalku tekoucnou. **Dávování a způsob podání:** Léčbu venetoklaxem musí zahájit a monitorovat lékař se zkušenostmi s použitím protinádorových léčivých přípravků. U pacientů s léčených venetoklaxem se může vyvinout syndrom nádorového rozpadu (TLS). K prevenci a snížení rizika TLS je třeba se řídit informacemi popsány v SPC, včetně hodnocení rizika, profylaktických opatření, plánu titrace dávky, laboratorního monitorování a lékových interakcí. Riziko TLS je neustálé, založené na mnoha faktorech včetně komorbidit (zejména snížené funkce ledvin), vysoké nádorové zátěže a splenomegalie při CLL. Podávání se musí v případě potřeby přerušit, při opětovném zahájení léčby venetoklaxem je třeba postupovat podle pokynů k modifikaci dávky v SPC. CLL: zahajovací dávka je 20 mg venetoklaxu jednou denně po dobu 7 dnů. Dávka se musí po dobu 5 týdnů postupně zvyšovat (bližší údaje viz SPC) až na denní dávku 400 mg. Účelem pětidenní titrace dávky je postupné zmenšování nádorové zátěže (tzv. debulking) a následná rizika TLS. Venetoklax v kombinaci s obinituzumabem: Venetoklax se podává celkem 12 cyklů, přičemž každý cyklus má 28 dní: 6 cyklů v kombinaci s obinituzumabem a následně 6 cyklů venetoklaxu samostatně. Obinituzumab podáváte 1. den 1. cyklu v dávce 100 mg, následná dávka 900 mg může být podána 1. nebo 2. den. 8. a 15. den 1. cyklu a pak 1. den každého dalšího 28denního cyklu – celkem 6 cyklů – podáváte dávku 1 000 mg. Dvacátý druhý den 1. cyklu začnete postupovat podle 5týdenního schématu titrace dávky venetoklaxu (viz tabulka v SPC) až do 28. dne 2. cyklu. Po dokončení schématu titrace dávky je doporučená dávka venetoklaxu od 1. dne 3. cyklu obinituzumabem až do posledního dne 12. cyklu 400 mg jednou denně. Dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem po titraci: Doporučená dávka venetoklaxu v kombinaci s rituximabem je 400 mg jednou denně. Rituximab podáváte podle, co pacient dokončil plán titrace dávky a dostával doporučenou denní dávku 400 mg venetoklaxu po dobu 7 dnů. Venetoklax se užívá po dobu 24 měsíců od 1. dne 1. cyklu rituximabu. Dávka venetoklaxu v monoterapii po titraci: Doporučená dávka venetoklaxu je 400 mg jednou denně. Léčba pokračuje až do progresse onemocnění nebo do doby, kdy ji pacient přestane tolerovat. Pro další opatření ke snížení rizika TLS při léčbě CLL viz SPC. **Zvláštní populace:** U starších pacientů (ve věku ≥ 65 let) není třeba upravovat dávku. U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 90 ml/min) není úprava dávky nutná. Venetoklax se má podávat s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl ≥ 15 ml/min a < 30 ml/min) podávat jen v případě, že přínos převládá riziko, a pacienti je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity vzhledem ke zvýšenému riziku TLS. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se žádná úprava dávky nedoporučuje, ale u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba při zahájení terapie a ve fázi titrace dávky důkladněji monitorovat známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je doporučeno v průběhu léčby snížení dávky minimálně o 50 %. Tyto pacienti je třeba důkladněji monitorovat kvůli známám toxicity. Bezpečnost a účinnost přípravku Venclyxto u dětí do 18 let nebyla stanovena. **Způsob podání:** Perorální podání, tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se musí užívat s jídlem. **Zvláštní upozornění a varování:** CLL: Vyšší riziko TLS při zahájení léčby venetoklaxem mají pacienti s vysokou nádorovou zátěží, riziko dále zvyšuje snížená funkce ledvin (CrCl < 80 ml/min). U pacientů je třeba posoudit riziko a mají dostávat příslušnou profylaxi TLS včetně hydratace a antihyperurikemických látek. Je třeba monitorovat biochemické parametry krve a abnormality neprodělně řešit. Podávání se musí v případě potřeby přerušit. U pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v kombinaci s rituximabem nebo obinituzumabem nebo v monoterapii byla hlášena neutropenie 3. nebo 4. stupně. Během léčby se musí monitorovat úplný krevní obraz. U pacientů s těžkou neutropenií se doporučuje přerušit léčbu nebo snížení dávek. Byly hlášeny závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením. Při podezření na infekci je třeba ihned podat léčbu včetně antimikrobiálních látek a podávání venetoklaxu přerušit nebo přiměřeně snížit jeho dávku. Úpravy dávky venetoklaxu z důvodu nežádoucích účinků jsou podrobně uvedeny v SPC. **Nežádoucí účinky:** CLL: Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) lůbovolného stupně u pacientů, kteří dostávali venetoklax ve studiích v kombinaci s obinituzumabem nebo rituximabem, byly neutropenie, průjem a infekce horních cest dýchacích. Ve studiích v monoterapii byly nejčastějšími nežádoucími účinky neutropenie/snížení počtu neutrofilů, průjem, nauzea, anémie, únava a infekce horních cest dýchacích. Nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) u pacientů, kteří dostávali venetoklax v kombinaci s obinituzumabem nebo rituximabem, byly pneumonie, sepsa, febrilní neutropenie a TLS. Ve studiích v monoterapii byly nejčastěji uváděnými závažnými nežádoucími účinky (≥ 2 %) pneumonie a febrilní neutropenie. **Přerušit léčbu a snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům u CLL:** K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 16 % pacientů léčených venetoklaxem v kombinaci s obinituzumabem nebo rituximabem ve studiích CLL14 a MURANO. Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem ukončilo léčbu 11 % pacientů v důsledku nežádoucích účinků. Ke snížení dávky kvůli nežádoucím účinkům bylo přistoupeno u 21 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinituzumabu ve studii CLL14, u 15 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO a u 14 % pacientů léčených venetoklaxem ve studiích v monoterapii. K přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků došlo u 74 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a obinituzumabu ve studii CLL14 a u 71 % pacientů léčených kombinací venetoklaxu a rituximabu ve studii MURANO; nejčastějšími nežádoucími účinkem, který vedl k přerušení léčby venetoklaxu, byla neutropenie (41 % ve studii CLL14 a 43 % ve studii MURANO). Ve studiích v monoterapii s venetoklaxem došlo k přerušení léčby v důsledku nežádoucích účinků u 40 % pacientů; nejčastějším nežádoucím účinkem, který vedl k přerušení léčby, byla neutropenie (5 %). Interakce: Silné nebo středně silné inhibitory CYP3A (např. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, klaritromycin), inhibitory P-gp a BCRP, induktory CYP3A, azithromycin, látky snižující hladinu žlučové kyseliny, sekestranty žlučových kyselin, warfarin, mohou změnit expozici venetoklaxu a může být zvýšeno riziko TLS při zahájení terapie a během titrace dávky. Pacienti je třeba důkladněji monitorovat kvůli známým toxicitám a může být zapotřebí dávku dále upravit (podrobnosti viz SPC). Venetoklax se nemá podávat současně se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A. Těhotenství a kojení: Ženy se během užívání přípravku Venclyxto a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby mají vyhnout otěhotnění. Ženy ve fertilním věku proto musí během užívání venetoklaxu a po dobu nejméně 30 dnů po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci. U současné doby není známo, zda venetoklax může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto ženy užívající hormonální antikoncepci mají přidat i bariérovou metodu. Během léčby přípravkem Venclyxto je třeba přerušit kojení. Uchovávaní: žádné zvláštní podmínky uchovávaní. Balení: Venclyxto 10 mg: 10 nebo 14 tablet; Venclyxto 50 mg: 5 nebo 7 tablet; Venclyxto 100 mg: 7 nebo 14 tablet nebo vícenásobné balení 112 tablet. Držitel rozhodnutí o registraci: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. Registrační čísla: Venclyxto 10 mg: EU/1/16/1138/001 (10 tablet), EU/1/16/1138/002 (14 tablet); Venclyxto 50 mg: EU/1/16/1138/003 (5 tablet), EU/1/16/1138/004 (7 tablet); Venclyxto 100 mg: EU/1/16/1138/005 (7 tablet), EU/1/16/1138/006 (14 tablet); EU/1/16/1138/007 (112 tablet). Poslední revize textu: 03/2024. Přípravek je vázán na předpis lékaře a je hrazen smluvním zdravotnickým zařízením z veřejného zdravotního pojištění u pacientů s CLL pro indikace schválené pro kombinaci s obinituzumabem nebo rituximabem a u pacientů s AML v kombinaci s azacitidinem.

abbvie



LÉČBA KONČÍ, ŽIVOT POKRAČUJE

Pacienti s CLL po dokončení léčby mají další období bez aktivní terapie¹⁻³

 Cílové datum dokončení léčby

 Limitovaná léčebná expozice

 Období bez aktivní léčby

 Fixní náklady na léčbu

**1L
CLL**

VENCLYXTO + OBINUTUZUMAB¹

Fixní délka léčebného režimu 1 rok¹

**STOP
po 1 roce**

**2L+
CLL**

VENCLYXTO + RITUXIMAB¹

Fixní délka léčebného režimu 2 roky¹

**STOP
po 2 letech**

¹ po 12 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN+O; ¹ po 5týdenní fázi titrace dávky a 24 cyklech v délce 28 dní pro léčbu VEN+R.

VEN+O = venetoklax + obinutuzumab; **VEN+R** = VENCLYXTO + rituximab; **CLL** = chronická lymfocytární leukémie.

Reference: 1. SPC VENCLYXTO; 2. Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. HemaSphere. 2022;6(53):49-50; 3. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Enduring undetectableMRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022. <https://doi.org/10.1182/blood.2021015014>. Published online May 5, 2022.

Úplné znění SPC přípravku Venclxyto lze zobrazit na adrese: <https://www.abbvie.cz/our-science/products.html>

