

# Nový inhibitor BTK píše novou kapitolu léčby CLL

**Poznání molekulárních cílů ovlivnitelných léčbou se u chronické lymfocytární leukemie (CLL) v posledních letech významně rozrostlo – od využití protilátek proti CD20 a CD37 přes inhibici PI3K nebo zablokování signální dráhy Brutonovy tyrozinkinázy po BH3 mimetika a buněčnou terapii CAR-T. Základem terapeutického rozhodování je dnes molekulární profilování každého jednotlivého pacienta s CLL před zahájením léčby.**

Problematice léčby CLL inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK), konkrétně novým inhibitorem zanubrutinibem, bylo v průběhu letošních Pražských hematologických dnů věnováno sympozium konané s podporou společnosti Swixx Biopharma.

Prof. Clemens Wendtner, působící na Ludwig-Maximilians Universität München, SRN, v úvodu své přednášky připomněl, že klíčovými prognostickými faktory u CLL jsou mutační stav IGHV a aberace del(17p)/mutace TP53. Třetím ukazatelem je komplexní karyotyp, který, jak uvedl prof. Wendtner, v Německu také standardně využívají, protože je přítomen až u 50 % pacientů bez aberace TP53 a výrazně determinuje rizikovitost jejich onemocnění.

Doporučení Evropské společnosti klinické onkologie (ESMO) z roku 2020 rozlišují podle rizikovitosti onemocnění tři skupiny pacientů s CLL:

S nízkým rizikem – bez mutace IGHV, bez del(17p)/s nemutovaným TP53.

Se středním rizikem – s mutací IGHV, ale bez aberace del(17p)/s nemutovaným TP53.

S vysokým rizikem – s aberací del(17p)/s mutovaným TP53.

V prvních dvou uvedených kategoriích se terapie tradičně odvíjí od toho, zda je pacient způsobilý snášet intenzivní léčbu („fit“), nebo nikoli („unfit“). „Poněkud znepokojuje je stále vysoká míra užívání imunochemoterapie u „fit“ pacientů se středním rizikem. V datech ze studie MDACC sice skutečně byla identifikována skupina pacientů s mutovaným IGHV, která profitovala z podávání FCR,

tedy fludarabinu s cyklofosfamidem, v době bezmála 54% míry přežití bez progresu onemocnění v mediánu 12,8 roku, ale FCR již v této indikaci jednoznačně poráží moderní léčba. Inhibitor BTK ibrutinib v kombinaci s rituximabem ve studii E1912 snížil riziko progresu nebo smrti oproti FCR o 73 %,” uvedl prof. Wendtner.

Jak ukazují nová data prezentovaná loni na výročním sjezdu Americké hematologické společnosti (ASH), kombinace ibrutinibu s venetoklaxem s fixní délkou podávání 12 cyklů ve studii GLOW u pacientů i po 57měsíčním sledování prokazuje superioritu v přežití bez progresu onemocnění (PFS) oproti chlorambucilu s obinutuzumabem (54měsíční PFS 66,5 vs. 19,5 %, snížení relativního rizika progresu nebo smrti o 74 %), bez ohledu na mutační stav IGHV. Jak dále uvedl prof. Wendtner, podle recentních analýz však ibrutinib u pacientů s nemutovaným IGHV v čase ztrácí účinnost (54měsíční PFS 59 %) oproti těm s mutovaným IGHV (54měsíční PFS 90 %).

Léčba ibrutinibem má i specifické nežádoucí účinky. Prof. Wendtner uvedl, že u pacientů s lymfoidními malignitami působí ve více než 70 % hypertenzi – a pokud se tak stane, riziko kardiovaskulární příhody se tím u nich více než zdvojnásobí.

Namísto klasického hodnocení „fitness“ pacientů (například podle nástroje kumulativního hodnocení komorbidit CIRS) z dob chemoimunoterapie bude podle prof. Wendtnera v éře nových léků nezbytný především precizní screening jednotlivých komorbidit omezujících léčbu (renální insuficience, arytmie apod.).

## ZANUBRUTINIB – NOVÝ STANDARD LÉČBY CLL

Zanubrutinib je po ibrutinibu a akalabrutinibu třetím inhibitorem schváleným v EU včetně ČR. Je vysoce specifický a na rozdíl od zbylých dvou jmenovaných nemá aktivní metabolity a neovlivňuje jiné kinázy než cílovou BTK. Disponuje také velmi příznivým farmakokinetickým profilem, jeho terapeutická koncentrace v krvi je oproti ibrutinibu a akalabrutinibu po celou dobu 24 hodin setrvale vyšší než 50 % inhibiční koncentrace (IC50). „Dá se tedy očekávat trvalejší a kompletnější inhibice cílové BTK, a tím i lepší účinnost,” poznamenal prof. Wendtner.

Zanubrutinib byl zkoušen v randomizované klinické studii fáze 3 SEQUOIA, do níž byli zařazeni dosud neléčení pacienti s CLL anebo s malým lymfocytárním lymfomem (SLL), kteří nebyli vhodní pro léčbu FCR. Byli stratifikováni podle věku (do 65 let a nad 65 let), Binetova stádia onemocnění, mutačního stavu IGHV a také regionu. Po FISH testu na přítomnost del(17p) byli rozděleni do tří kohort.

V kohortě 1 byli pacienti bez del(17p) následně randomizováni k zanubrutinibu nebo bendamustinu s rituximabem (BR). Kohorta 2 zahrnuje pacienty s del(17p), kteří dostávali zanubrutinib, a kohorta 3 pacienty s del(17p), kterým byl podáván zanubrutinib s venetoklaxem. Léčba probíhala do progresu onemocnění, primárním cílem (v kohortě 1) bylo PFS. Jak uvedl prof. Wendtner, jeho mediánu nebylo se zanubrutinibem zatím dosaženo (vs. 42,2 měsíce s BR).

Odhadovaná míra 42měsíčního PFS činí 82,4 % se zanubrutinibem vs. 50 % s BR. Výsledky byly konzistentní bez ohledu na mutační stav IGHV, což znamená, že jeho vliv byl zanubrutinibem pravděpodobně eliminován.

Rovněž v kohortě 2 nebyl medián PFS dosud dosažen, odhadovaná míra 42měsíčního PFS dosáhla 79,4 % a 42měsíčního celkového přežití (OS) 89,5 %. Za pozoruhodnou označil prof. Wendtner v této kohortě, tedy u pacientů s del(17p), míru dosažení kompletních remisí a kompletních odpovědí s neúplnou obnovou kostní dřene (CR/CRi) 14,5 %. „*To opravdu u těchto pacientů běžně nevidáme,*“ podotkl prof. Wendtner.

Z nových dat prezentovaných na loňském meetingu ASH ještě pro srovnání uvedl výsledky z dalšího sledování pacientů ve studii ELEVATE-TN s akalabrutinibem. Dosud neléčení pacienti s CLL v ní byli randomizováni k léčbě akalabrutinibem s obinutuzumabem nebo akalabrutinibem v monoterapii či obinutuzumabem s chlorambucilem. Mediány PFS v prvních 2 ramenech nebyly dosud dosaženy (vs. 27,8 měsíce s obinutuzumabem a chlorambucilem). Míra 72měsíčního PFS činí 78 % s kombinací akalabrutinibu s obinutuzumabem vs. 62 % s akalabrutinibem v monoterapii vs. 17 % s obinutuzumabem a chlorambucilem. V podskupině pacientů s nemutovaným IGHV se ve stejném pořadí jedná o 75 vs. 60 vs. 5 %. Jak konstatoval prof. Wendtner, kombinace akalabrutinibu s obinutuzumabem se tedy ukazuje být účinnější než monoterapie. To neplatí pro pacienty s del(17p)/mutací TP53, kde není v 72měsíčním PFS žádný rozdíl mezi kombinací a monoterapií (56 vs. 56 vs. 18 %).

Prof. Wendtner poté nechal nahlédnout do společného konsenzu odborných společností německy mluvících zemí (Německo, Rakousko a Švýcarsko) z roku 2023, týkajícího se první linie léčby CLL.

Pro pacienty s nízkým rizikem (bez mutace IGHV, bez del(17p)/s nemutova-

ným TP53 anebo bez komplexního karyotypu) jsou doporučeny inhibitory BTK (akalabrutinib ± obinutuzumab nebo zanubrutinib – pokud nejsou dostupné nebo jsou kontraindikovány, pak ibrutinib ± obinutuzumab). Možná je i kombinace obinutuzumab + venetoklax, nebo ibrutinib + venetoklax.

Pro pacienty se středním rizikem (s mutovaným IGHV, ale bez del(17p)/s nemutovaným TP53 anebo bez komplexního karyotypu) jsou preferované obinutuzumab + venetoklax, nebo inhibitory BTK (akalabrutinib ± obinutuzumab nebo zanubrutinib – pokud nejsou dostupné nebo jsou kontraindikovány, pak ibrutinib ± obinutuzumab). Dále ibrutinib + venetoklax.

Pro pacienty s vysokým rizikem (s del(17p)/s mutovaným TP53 anebo komplexním karyotypem bez ohledu na mutační stav IGHV) jsou doporučeny inhibitory BTK (akalabrutinib nebo zanubrutinib – pokud nejsou dostupné nebo jsou kontraindikovány, pak ibrutinib). Dále obinutuzumab + venetoklax nebo ibrutinib + venetoklax.

Jak zdůraznil prof. Wendtner, při terapeutické rozvaze je třeba přemýšlet i o vhodné volbě mezi kontinuální léčbou nebo časově omezenými režimy s fixní délkou podávání. Pacienti s nízkým rizikem mohou profitovat více z časově omezeného režimu (venetoklax s obinutuzumabem, ibrutinib s venetoklaxem), zatímco agresivnější typy CLL (např. bez mutace IGHV či s del(17p)/mutovaným TP53) mohou vyžadovat kontinuální léčebný přístup (inhibitory BTK s preferencí jejich druhé generace, tedy zanubrutinibu a akalabrutinibu). Významnější roli v rozhodování budou hrát i „měkčí“ ukazatele, než jsou věk či komorbidity – například dostupnost léčby či mobilita pacientů.

## DRUHÁ LINIE LÉČBY CLL A POHLED DO BUDOUCNOSTI

Druhá linie léčby relabující/refrakterní (R/R) CLL se podle již zmíněného konsenzu odborných společností německy

hovořících zemí řídí předchozí terapií – inhibitor BTK (při relapsu po venetoklaxu s obinutuzumabem), venetoklax + rituximab (při relapsu po léčbě inhibitory BTK), nebo jedna z uvedených voleb (po relapsu na chemoimunoterapii). Nicméně jak připomněl prof. Wendtner, teprve budoucí výzkumy dají odpověď na klíčovou otázku, zda a jak povede sekvencování různých tříd léků ke zlepšení výsledků celkového přežití pacientů s CLL.

Zanubrutinib disponuje pro druhou linii léčby R/R CLL daty z „head to head“ studie fáze 3 ALPINE, ve které byl přímo srovnáván s ibrutinibem. Jako první a jediný inhibitor BTK v ní prokázal lepší PFS a vyšší míru dosažených léčebných odpovědí (ORR) oproti ibrutinibu.

Podle prvních výsledků (medián sledování necelých 30 měsíců) dosáhla míra dvouletého PFS 78,4 % se zanubrutinibem vs. 65,9 % s ibrutinibem. Relativní riziko progresu nebo smrti bylo se zanubrutinibem oproti ibrutinibu sníženo o 35 %.

Během již zmiňovaného loňského meetingu ASH byla i ze studie ALPINE prezentována nová data. V průběhu střední délky sledování 39 měsíců účinek zanubrutinibu dále trvá – 36měsíční PFS 64,9 vs. 54,8 %, snížení míry relativního rizika progresu nebo smrti o 32 %. U vysoce rizikových pacientů činí 36měsíční míra PFS 58,6 vs. 41,3 % (tento téměř 20% rozdíl označil prof. Wendtner za opravdu velký), snížení míry relativního rizika progresu nebo smrti o 48 %.

„*Robustní prospěch z léčby zanubrutinibem v porovnání s ibrutinibem byl u pacientů dosažen bez ohledu na přítomnost del(17p)/mutace TP53. Byl pozorován i benefit v 36měsíčním celkovém přežití 82,5 vs. 79,6 %, i když nebyl statisticky významný,*“ shrnul prof. Wendtner. Dodal, že za pozornost stojí, že během sledování ukončilo léčbu pro nežádoucí účinky více pacientů s ibrutinibem (26,2 %) než se zanubrutinibem (19,8 %).

Navzdory podobné míře výskytu hypertenze byla změna systolického krevního tlaku u zanubrutinibu nižší než

u ibrutinibu. Závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků bylo méně při léčbě zanubrutinibem než ibrutinibem – kumulativní incidence fibrilace/flutteru síní činila 6,8 vs. 16,4 %. Mezi léčenými zanubrutinibem nedošlo k žádné fatální srdeční příhodě (oproti 6 případům s ibrutinibem).

Jak zrekapituloval prof. Wendtner, v současné době se studují nové léčebné postupy

založené na degradátorech BTK, buněčné terapii CAR-T a bispecifických protilátkách, které by mohly dále zlepšit výsledky u pacientů s CLL, zejména s Richterovou transformací. V této indikaci je v německé prospektivní jednoramenné studii fáze 2 zkoušena i kombinace zanubrutinibu s inhibítorem kontrolních bodů imunitní odpovědi tislelizumabem, monoklonální protilátkou proti PD-1. První výsledky byly prezentovány rovněž v průběhu loňského výročního zasedání ASH. Bylo dosaženo primárního cíle (ORR 58,3 % – z toho 18,8 % kompletních a 39,6 % částečných odpovědí). Medián PFS dosáhl 10 měsíců, 12měsíční PFS činilo 46,9 %.

## CO OČEKÁVAT OD ZANUBRUTINIBU V TUZEMSKÉ KLINICKÉ PRAXI?

MUDr. Martin Špaček, Ph.D., z I. interní kliniky – hematologie 1. LF UK a VFN v Praze, v úvodu druhé přednášky připomněl, že schválené indikace zanubrutinibu (v monoterapii k léčbě Waldenströmovy makroglobulinemie, lymfomu marginální zóny a CLL, v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě R/R folikulárního lymfomu) jsou mnohem širší, než je jeho aktuální úhrada v ČR.

Citoval z doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN), která uvádějí jako preferované režimy v 1. linii léčby CLL/SLL s del(17p)/s mutovaným TP53 akalabrutinib ± obinutuzumab, venetoklax ± obinutuzumab a zanubrutinib. Ve 2. a 3. linii pak akalabrutinib, venetoklax ± rituximab a zanubrutinib. „Chemoimunoterapie není v žádné linii u těchto pacientů doporučována, protože přítomnost del(17p)/mutovaného TP53 je u ní spojena s nízkou mírou léčebných odpovědí,“ zdůraznil MUDr. Špaček a dodal: „V ČR jsme bohužel omezeni podmínkami úhrady, proto v naší Červené knize v první linii léčby CLL bez del(17p)/mutace TP53 stále ještě figuruje režim FCR, i když se jej snažíme nepoužívat a raději pacienty zařazujeme do studií. U starších nemocných a pacientů s komorbiditami používáme především venetoklax s obinutuzumabem, který má v této skupině a indikaci úhradu. O inhibitory BTK lze v těchto případech žádat prostřednictvím paragrafu 16, už tak bylo schváleno i několik použití zanubrutinibu.“

U pacientů s CLL s aberací TP53 jsou v 1. linii hrazeny všechny tři inhibitory BTK dostupné v ČR, včetně zanubrutinibu. Doporučeno je preferovat inhibitory BTK druhé generace (akalabrutinib a zanubrutinib), zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem.

V léčbě R/R onemocnění je vodítkem, jak již bylo uvedeno i prof. Wendtnerem, předléčenost.

Pokud pacienti dosud nebyli léčeni kovalentním inhibítorem BTK, volba je podobná jako v 1. linii (akalabrutinib, zanubrutinib, ibrutinib, také venetoklax s rituximabem). Pokud progresse nastala po léčbě inhibítorem BTK, pak se ve druhé linii volí venetoklax s rituxima-

bem. Pokud se při předchozí léčbě objevila intolerance kovalentního inhibítora BTK, pak přichází v úvahu alternativní kovalentní inhibitor BTK nebo venetoklax s rituximabem.

V této souvislosti označil MUDr. Špaček za důležitou studii 215 se zanubrutinibem u pacientů s lymfocytárními malignitami, kteří při předchozí léčbě netolerovali inhibitor BTK ibrutinib nebo akalabrutinib – muselo jít skutečně o intoleranci, nikoli o ukončení léčby z důvodu progresse. Bylo sledováno, zda se nežádoucí účinek pozorovaný při užívání předchozího inhibítora BTK vrátí i při podávání zanubrutinibu, a pokud ano, jakého bude stupně. Celkem 60 % pacientů s intolerancí ibrutinibu a 70 % s intolerancí akalabrutinibu nemělo ve studii při podávání zanubrutinibu žádný projev intolerance. U ostatních se intolerance projevila i se zanubrutinibem, ale téměř vždy nižšího stupně než při užívání původního inhibítora BTK.

MUDr. Špaček závěrem z pohledu tuzemské klinické praxe ocenil vysokou účinnost nového kovalentního inhibítora BTK zanubrutinibu v léčbě první i druhé linie CLL, včetně pacientů s aberacemi TP53. Zdůraznil jeho příznivý bezpečnostní profil, zejména nižší výskyt fibrilací síní, a dávkování, které lze v případě potřeby jednoduše redukovat. Zopakoval, že zanubrutinib je vhodnou alternativou pro pacienty s intolerancí jiného inhibítora BTK. Na závěr uvedl, že se připravuje studie zanubrutinibu v kombinaci s novým inhibítorem BCL2 sonrotocloxem, která bude probíhat i v ČR.

Ing. Kateřina Michnová,  
šéfredaktorka Care Comm s. r. o.