

Aktualita z Pražských hematologických dnů – Hematologie 2023

Fixní délka léčby CLL – realita, nebo fikce?

Chemoterapii v léčbě chronické lymfocytární leukemie (CLL) již téměř zcela nahradily cílené léky – mezi nimi i venetoklax. V kombinacích nabízí v první i druhé linii výhody časově omezené léčby s fixní délkou trvání s vysokou účinností v podobě dlouhodobé remise a dosažení negativy minimální reziduální nemoci.

Venetoklax je silný selektivní inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2. Při jeho vazbě na BCL-2 dochází k vytěsnění proapoptotických proteinů a k aktivaci mechanismů, které narušují mitochondriální membránu. Při tom se uvolňuje cytochrom c a aktivují se proteázy, které řídí destrukci buňky.

Výhodou venetoklaxových režimů je fixní délka podávání – 1 rok venetoklaxu s obinutuzumabem v 1. linii léčby CLL, 2 roky venetoklaxu s rituximabem v léčbě relabujícího/refrakterního (R/R) CLL.

V rámci programu 23. pražských hematologických dnů – kongresu Hematologie 2023 – proběhlo 20. ledna satelitní sympozium společnosti AbbVie, které bylo věnováno novým datům o venetoklaxu i aktuálním doporučením pro léčbu CLL.

REŽIM VENETOKLAX + OBINUTUZUMAB V TEORII A PRAXI

Prof. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D., zástupce přednosty IV. interní hematologické kliniky LF UK a FN Hradec Králové pro vědu, své sdělení věnoval aktualizovaným výsledkům studie CLL-14 po 5 letech sledování.

CLL-14 je randomizovaná klinická studie fáze 3, do níž bylo zařazeno 432 pacientů s dosud neléčenou CLL a s komorbiditami vyjádřenými hodnotou skóre pro hodnocení přidružených onemocnění (*cumulative illness rating scale* – CIRS) > 6 nebo clearance kreatininu < 70 ml/min. Byli randomizováni k léčbě buď kombinací venetoklaxu s obinutuzumabem (VG), nebo chlorambucilu s obinutuzumabem (G-CLB). Ve-

netoklax byl podáván až od 22. dne 1. cyklu, tedy po třech infuzích obinutuzumabu, aby se minimalizovalo riziko syndromu nádorového rozpadu (*tumor lysis syndrome* – TLS). V obou ramenech byla stejná fixní doba trvání léčby 12 měsíců, bez možnosti přestupu z jednoho ramene do druhého.

Medián věku v ramenech s VG a G-CLB byl srovnatelných 72 a 71 let, většina pacientů v obou ramenech (61 a 59 %) neměla přítomnu mutaci variabilní části těžkého řetězce imunoglobulinů (IGHV). Mezi oběma rameny bylo srovnatelné i zastoupení pacientů s delecí 17p (8 a 7 %) a s mutací TP53 (v obou ramenech 12 %).

Z hlediska rizika TLS nejvíce pacientů v obou ramenech (64 a 68 %) náleželo do pásma středního rizika definovaného velikostí mízních uzlin 5–10 cm nebo absolutním počtem lymfocytů $\geq 25 \times 10^9$ l.

Primárním cílem studie CLL-14 byla doba přežití bez progresce onemocnění (*progression-free survival* – PFS). Při mediánu doby sledování 65 měsíců nebylo dosud v rameni s VG mediánu PFS dosaženo, v rameni s G-CLB činilo 36 měsíců. Pětiletého PFS dosáhlo v rameni s VG 63 % pacientů oproti 27 % s G-CLB, což představuje míru snížení relativního rizika o 65 %. Výsledek byl vysoce statisticky významný ($p < 0,0001$).

Lepších výsledků PFS bylo v rameni s VG oproti chemoimunoterapii G-CLB dosaženo i u nemocných s nemutovaným IGHV (medián 64 měsíců) nebo s aberací TP53 (medián 49 měsíců – tito pacienti však byli ve studii zastoupeni poměrně málo, výsledky bude třeba ověřit na vyšších počtech nemocných).

Nezávislými prognostickými faktory horšího PFS byly v rameni s VG jen delece 17p a vysoká nádorová nálož definovaná podle rizika TLS.

Jak zdůraznil prof. Smolej, relevantnějším ukazatelem než PFS je pro pacienty doba do další léčby (*time to next treatment* – TTNT) – mj. proto, že progresse se může projevit jen lehkou lymfocytózou nebo mírnou lymfadenopatií, které zpočátku ani nemusí vyžadovat léčbu. Ve studii CLL-14 při mediánu sledování 65 měsíců nebylo v rameni s VG mediánu TTNT zatím dosaženo, v rameni s G-CLB činí 53 měsíců. Pětiletého TTNT dosáhlo 72 vs. 43 % pacientů ve prospěch režimu VG, to představuje snížení relativního rizika o 58 % ($p < 0,0001$). Aktuálně léčbu 2. linie vyžaduje jen 31 pacientů z ramene s VG oproti trojnásobnému počtu pacientů (94) z ramene s G-CLB.

Dalším sledovaným parametrem bylo celkové přežití (*overall survival* – OS). Při střední délce doby sledování 65 měsíců nebylo mediánu OS dosaženo ještě ani v jednom ze studijních ramen, po 5 letech stále žije 82 % pacientů z ramene s VG a 77 % s G-CLB. Rozdíl není statisticky významný, podle prof. Smoleje je možným vysvětlením fakt, že řada nemocných, kteří zprogrezovali při léčbě G-CLB, dostávala v 2. linii účinnou cílelou terapii.

Venetoklax má schopnost indukovat negativitu minimální reziduální nemoci (*minimal residual disease* – MRD), která je důležitým prognostickým faktorem. Na konci roční léčby ve studii CLL-14 dosáhlo negativní MRD v periferní krvi 76 % pacientů z ramene s VG oproti

35 % z ramene s G-CLB, při stanovení MRD z kostní dřeně se jednalo o 57 vs. 17 % pacientů.

Pacienti ze studie CLL-14 s negativní MRD po ukončení léčby dosáhli významně delšího PFS. V subanalýzách se projevilo, že po léčbě venetoklaxem s obinutuzumabem byl oproti chemoterapii pomalejší růst CLL klonu. Bylo také potvrzeno, že pacienti s MRD \leq 10⁻⁴ stanovenou sekvenováním nové generace dosáhli delší doby celkového přežití.

Bezpečnostní profil venetoklaxu byl po celé dlouhodobé sledování konzistentní. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem (stupně \geq 3) byla neutropenie (53 % s VG vs. 48 % s G-CLB). Syndrom nádorového rozpadu se vyskytl pouze u dvou pacientů v rameni s VG, přičemž k oběma případům došlo ještě před zahájením léčby venetoklaxem.

Ve výskytu druhých primárních malignit byl zaznamenán určitý nárůst, ale mezi oběma rameny nebyl signifikantní rozdíl (21 vs. 15 pacientů). Na vyšším počtu případů se podle sdělení prof. Smoleje podílí především prodlužující se doba sledování, protože nemocní s CLL jsou k druhým primárním malignitám obecně náchylní.

LÉČBA CLL V MEZINÁRODNÍCH DOPORUČENÍCH

MUDr. Martin Špaček, Ph.D., z I. interní kliniky I. LF UK a VFN v Praze zrekapituloval v další části symposia současné možnosti léčby nově diagnostikovaného i R/R CLL podle doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

1. linie léčby CLL bez delece 17p/mutace TP53

Preferovanými režimy jsou podle NCCN akalabrutinib \pm obinutuzumab, venetoklax + obinutuzumab (s fixní dobou podávání 1 rok) a zanubrutinib.

Mezi další doporučené režimy patří ibrutinib v monoterapii nebo kombinacích, obinutuzumab, bendamustin či chlorambucil.

1. linie léčby CLL s delecí 17p/mutací TP53

Preferované režimy podle NCCN kopírují výše uvedenou skupinu bez aberací, zahrnují tedy akalabrutinib \pm obinutuzumab, venetoklax + obinutuzumab (s fixní dobou podávání 1 rok) a zanubrutinib.

Mezi další doporučené režimy patří alemtuzumab \pm rituximab, vysokodávkovaný methylprednisolon + rituximab, ibrutinib, obinutuzumab či ibrutinib + venetoklax.

MUDr. Špaček se zastavil i u několika studií, o jejichž výsledky se doporučení NCCN pro 1. linii léčby CLL opírají.

- CLL-14: venetoklax + obinutuzumab vs. chlorambucil + obinutuzumab (*pro aktualizované výsledky viz výše přednášku prof. Smoleje*).
- Metaanalýza čtyř studií (*Alan JN et al., British Journal of Haematology 2022*) s ibrutinibem u pacientů s CLL s mutací TP53. Medián sledování dosáhl 50 měsíců, 35 % pacientů je na léčbě > 5 let a míra dosažení 4letého PFS činí 79 %.
- ELEVATE-TN: 4leté přežití při léčbě akalabrutinibem + obinutuzumabem (87 %) vs. akalabrutinibem v monoterapii (78 %) vs. obinutuzumabem + chlorambucilem (25 %).
- SEQUOIA: signifikantní rozdíl v míře dosažení 2letého PFS při léčbě zanubrutinibem v monoterapii (85,5 %) oproti kombinaci bendamustinu s rituximabem (69,5 %).

Léčba R/R CLL bez delece 17p/mutace TP53

Preferovanými režimy jsou podle NCCN inhibitory Brutonovy tyrozinkinázy (BTK) akalabrutinib a zanubrutinib nebo kombinace venetoklaxu s rituximabem (s fixní dobou podávání 2 roky).

Mezi další doporučené režimy patří ibrutinib v monoterapii nebo venetoklax (kontinuálně) v monoterapii.

Léčba R/R CLL s delecí 17p/mutací TP53

Preferovanými režimy jsou podle NCCN akalabrutinib v monoterapii, venetoklax + rituximab (s fixní dobou podávání

2 roky), venetoklax (kontinuálně) v monoterapii a zanubrutinib.

Mezi další doporučené režimy patří ibrutinib v monoterapii, alemtuzumab \pm rituximab, ibrutinib v monoterapii, obinutuzumab v monoterapii nebo ibrutinib + venetoklax.

I v souvislosti s léčbou R/R CLL MUDr. Špaček připomněl výsledky některých studií.

- MURANO: venetoklax + rituximab (VEN + R) s fixní dobou podávání 2 roky vs. bendamustin + rituximab (BR). Při střední délce doby sledování 5 let je medián PFS 54 vs. 17 měsíců, snížení míry relativního rizika o 81 % ve prospěch VEN + R. Mediánu OS nebylo u pacientů z obou ramen dosud dosaženo, relativní riziko úmrtí bylo s VEN + R sníženo o 60 % – i přestože většinu pacientů, kteří zprogredovali v režimu BR, byla následně podána cílená léčba. Podle MUDr. Špačka to dokazuje, že cílenou léčbu je třeba zahájit co nejdříve a nenechávat si ji do zálohy na pozdější dobu. Čím dříve ji pacienti dostanou, o to větší je šance na prodloužení jejich přežití.
- ELEVATE-RR: mezi akalabrutinibem vs. ibrutinibem není při střední délce doby sledování 5 let z hlediska PFS rozdíl (medián 38,4 měsíce shodně v obou ramenech).
- ALPINE: recentní data prezentovaná během kongresu ASH 2022 ukazují, že pro zanubrutinib vs. ibrutinib se křivky PFS od sebe významně oddělují již po 2 letech (79,5 vs. 67,3 % bez relapsu/progrese onemocnění). Medián doby sledování zatím dosáhl 29,6 měsíce.

AKTUÁLNÍ TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI CLL V ČR

MUDr. Špaček zrekapituloval, že v 1. linii léčby CLL s aberací TP53 je na místě jako první zvážit inhibitor BTK (akalabrutinib nebo ibrutinib) nebo venetoklax s obinutuzumabem (s fixní dobou podávání 1 rok), a to na základě výsledků již uvedené studie CLL-14.

Pro pacienty starší 65 let anebo s komorbiditami (CIRS > 6) je venetoklax

s obinutuzumabem (s fixní dobou podávání 1 rok) terapií první volby.

Jak dále připomněl MUDr. Špaček, nejběžnější je v praxi prvoliniová léčba pacientů s CLL mladších 65 let bez komorbidity (CIRS \leq 6). V současné době musí být indikováni k režimu fludarabinu s cyklofosfamidem a rituximabem (FCR), protože podle úhradových kritérií pro ně žádná možnost cílené léčby v ČR není k dispozici. Čeká se, zda bude v dohledném horizontu schválena úhrada kombinace ibrutinibu s venetoklaxem, z níž by právě tato subpopulace pacientů profitovala nejvíce.

U pacientů s R/R CLL s mutací *TP53* jsou opět indikovány akalabrutinib nebo ibrutinib nebo venetoklax + rituximab (s fixní dobou podávání 2 roky) a ve specifických případech, kdy není možno použít jiné léky, kombinace idelalisibu s rituximabem.

U pacientů s R/R CLL bez mutace *TP53* se zpravidla jako první zvažuje časově omezená léčba, tedy venetoklax + rituximab (s fixní dobou podávání 2 roky), se všemi benefity, které nabízejí, a dále i akalabrutinib nebo ibrutinib.

MUDr. Špaček připomněl i možnosti řešení specifických situací v tuzemské klinické praxi:

- Při progresi pacienta s R/R CLL léčeného kovalentním inhibitorem BTK (ibrutinibem, akalabrutinibem) je lékem volby venetoklax – buď ve fixním 2letém režimu podávání s rituximabem, nebo v monoterapii kontinuálně. Podle MUDr. Špačka nejsou k dispozici dostatečná data, podle nichž by bylo možné predikovat, který pacient bude z kontinuální léčby venetoklaxem v monoterapii obzvláště profitovat. V praxi se volí zpravidla tehdy, je-li u pacienta navíc přítomna mutace *TP53* nebo pokud u něj k progresi při léčbě kovalentním inhibitorem BTK došlo velmi časně.
- Při intoleranci akalabrutinibu nebo ibrutinibu z důvodu nežádoucích

účinků (nikoli progresi) je doporučena výměna za druhý inhibitor BTK, případně režim venetoklax + rituximab (s fixní dobou podávání 2 roky).

- Pokud dojde k relapsu po léčbě režimem s venetoklaxem s fixní dobou trvání, pak je při časném relapsu lékem volby inhibitor BTK. Při pozdním relapsu (není dosud přesně definován, považují se za něj $>$ 1–2 roky) se doporučuje také inhibitor BTK, ale je možné zvážit i opakování režimu s venetoklaxem.
- Tzv. dvojitě refrakterní pacienti, kteří již selhali jak při léčbě kovalentním inhibitorem BTK, tak režimem s venetoklaxem, představují největší výzvu v léčbě R/R CLL. V praxi není další účinná léčba, kterou by jim bylo možno nabídnout. Řešením je zařazení do klinické studie s nekovalentním inhibitorem BTK pirtobrutinibem, která probíhá i v tuzemských centrech.

DALŠÍ SMĚŘOVÁNÍ LÉČBY CLL

Podle sdělení MUDr. Špačka je asi nejbližší k uvedení do praxe kombinace ibrutinibu s venetoklaxem zkoušená mj. v klinické studii CAPTIVATE. Zařazení pacienti nejprve absolvovali léčbu 12 cykly ibrutinibu s venetoklaxem (které předcházely 3 cykly ibrutinibu samotného pro snížení rizika TLS). Poté byli rozděleni do dvou kohort podle dosažení/nedosažení negativy MRD.

V kohortě s potvrzenou negativitou MRD po roční léčbě ibrutinibem s venetoklaxem byli pacienti následně randomizováni k udržovací léčbě ibrutinibem nebo k placebu. Celková míra 48měsíčního PFS po 3 letech v rameni s udržovací léčbou ibrutinibem dosáhla 95 % a v rameni s placebem 88 %. Přežití bez známek onemocnění nebo relapsu včetně detekovatelné MRD (*disease free survival* – DFS) ve stejném období a stejném pořadí dosáhlo 93 vs. 85 %. Tato data podle MUDr. Špačka naznačují, že léčba kombinací ibrutinibu s venetokla-

xem s fixní délkou podávání 12 měsíců je pro pacienty, kteří dosáhnou negativy MRD, dostatečná a není u nich nutná udržovací léčba.

Léčba řízená podle MRD je podle MUDr. Špačka nepochybně trendem do budoucna. Řada studií již tento ukazatel zahrnula do svých cílů – nejen pro zkoušení optimální délky léčby či následné udržovací terapie, ale i pro ověření tzv. strategie stop/start, tedy pro přerušování léčby při dosažení nedetekovatelné MRD a její opětovné zahájení po nárůstu positivity MRD.

K budoucnosti léčby CLL budou patřit nepochybně i nové inhibitory BTK – kovalentní zanubrutinib již loni zaregistrovala Evropská léková agentura, z nekovalentních je v klinickém zkoušení asi nejdále již zmíněný pirtobrutinib.

Využití bispecifických protilátek u CLL zůstává otázkou, stejně jako buněčná terapie. Dosavadní data o efektivitě CAR-T v této indikaci nejsou přesvědčivá, cestu k lepším výsledkům možná bude představovat kombinace CAR-T s ibrutinibem.

V závěru symposia zazněla i odpověď na otázku, zda je fixní léčba CLL již realitou, nebo zatím pouze fikcí. Předsedající prof. MUDr. Michael Doubek, Ph.D., konstatoval, že je to „jednoznačně realita“ a že v současné době probíhá příprava nových doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České skupiny pro chronickou lymfocytární leukemii, v nichž budou zohledněny všechny nové poznatky, které zazněly i v průběhu symposia.

Článek byl finančně podpořen společností AbbVie.

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

*Poznámka redakce:
Rukopis nebyl recenzován.*

KAZUISTIKA LÉČBY CLL S VENETOKLAXEM

Prof. Smolej svou přednášku o léčbě CLL venetoklaxem doplnil o kazuistiku popisující případ pacientky narozené v roce 1950, bez závažných komorbidit, které byla CLL diagnostikovaná v 67 letech. Jednalo se o CLL imunofenotypu Matutes 5/5, CD49d⁻, s nemutovaným IGHV, delecí 11q + 13q (podle FISH) a bez mutace TP53.

Léčba byla zahájena při progresi onemocnění po necelých 5 letech sledování (v lednu 2022). Výchozím stavem byla hyperleukocytóza, závažná anémie, trombocytopenie a neutropenie v důsledku masivní infiltrace kostní dřeně klonem CLL a také masivní uzlinový syndrom (nitrobřišně 110 × 60 mm). Riziko bylo hodnoceno jako vysoké.

Před léčbou byla pacientce podána 2. dávka očkování proti onemocnění COVID-19. Během hospitalizace byla zajištěna hydratace, podána transfuze erytrocytů a trombocytů, allopurinol a faktor stimulující kolonie granulocytů (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF). Terapie CLL byla zahájena podáním obinutuzumabu, které proběhlo bez závažné reakce, a po 3 týdnech byl přidán venetoklax.

Během navyšovací (ramp-up) fáze venetoklaxu se u pacientky projevil příznak nemoci covid-19. Byla léčena remdesivirem po dobu 3 dnů, ale nemoc u ní měla prolongovaný průběh (PCR pozitivita přetrvávala déle než 4 týdny). Léčba kombinací venetoklaxu s obinutuzumabem byla přerušena a pokračovala až po zlepšení stavu spojeného s onemocněním COVID-19 za cca 6 týdnů.

Již po 3 měsících léčby v režimu venetoklax + obinutuzumab došlo k normalizaci krevního obrazu a po šesti cyklech došlo ke kompletní regresi lymfadenopatie a ke zmenšení sleziny. Při poslední kontrole v lednu 2023 se pacientka cítila dobře, měla pouze mírnou chronickou rýmu bez dalších infekcí, normální krevní obraz a biochemii včetně laktátdehydrogenázy a C-reaktivního proteinu a bylo dosaženo negativní MRD v periferní krvi. Pacientka nadále pokračuje v léčbě bez nutnosti podávání G-CSF, ukončení je plánováno na březen 2023.

Prof. Smolej na závěr připomněl, že v průběhu léčby venetoklaxem + obinutuzumabem je třeba dbát na podpůrnou terapii k omezení rizika TLS a infekcí a v případě závažné komplikace je třeba léčbu přerušit.