

Mechanismus účinku těchto preparátů spočívá v inhibici signální dráhy BTK, což je nitro-buněčná kináza, která je v CLL lymfocytech aktivována v důsledku dlouhodobé stimulace B-buněčného receptoru (BCR). To má za následek migraci leukemických buněk do výhodného mikroprostředí zejména mízních uzlin, kde BTK významně přispívá ke zvýšené proliferaci leukemického klonu a tedy progresi onemocnění (28). Ibrutinib obdržel registraci díky výsledkům randomizované studie fáze III RESONATE, ve které dosáhl při dávkování 420 mg 1× denně p.o. do progresu či nepříjemné toxicity významně delšího PFS i OS v porovnání s anti-CD20 protilátkou ofatumumabem (29), což bylo potvrzeno při dlouhodobém sledování (30). Obdobných výsledků dosáhla studie RESONATE II u dosud neléčených starších nemocných (31) – významně prodloužila PFS i OS vůči monoterapii CLB. Tento design však byl kritizován jako obsoletní vzhledem k faktu, že v době publikace bylo již známo, že monoterapie CLB není již standardem léčby. Mimořádně důležitou studií bylo tříramenné randomizované hodnocení fáze III ALLIANCE (BR vs. ibrutinib vs. rituximab + ibrutinib) u dosud neléčených starších/komorbidních nemocných. V této studii ibrutinibové režimy předčily chemoimunoterapii ve smyslu delšího PFS, nikoliv však OS; přidání rituximabu k ibrutinibu nepřineslo žádný klinický benefit (32). Studie ECOG E-1912 randomizovala mladší, fit nemocné mezi režimy FCR a rituximab + ibrutinib. Podle očekávání bylo dosaženo delšího PFS vůči chemoimunoterapii (33); při aktualizované analýze bylo konstatováno prodloužení OS včetně podskupiny s výhodnou biologickou prognózou (mutovaný IGHV gen) (34). Ibrutinib je obvykle dobře snášen a vykazuje významně nižší hematologickou toxicitu v porovnání s chemoimunoterapií. Je nicméně nutno upozornit na nové spektrum nežádoucích účinků (NÚ), které se u chemoimunoterapie zpravidla neobjevovaly. Jde často o důsledky „off-target“ účinku ibrutinibu na další kinázy. Nejčastějšími NÚ jsou průjem, artralgie, kožní krvácení a arteriální hypertenze. Mezi závažnými NÚ dominují kardiiovaskulární, zejména arytmie, kde převažují arytymie, zejména fibrilace síní (35–38). Většina NÚ je mírná a řešitelná např. snížením dávky, nicméně podstatná část nemocných musela

léčbu BTK inhibítorem ukončit v důsledku NÚ, nikoliv progresu. Např. při mediánu sledování 83 měsíců ve studii RESONATE-2 v rámci 1. linie ukončilo 24 % nemocných léčbu ibrutinibem v důsledku NÚ, z toho většina v prvních 3 letech léčby (39). Předčasné ukončení léčby lze očekávat významně vyšší při léčbě relapsu/refrakterní choroby: v přímém porovnání ibrutinibu a akalabrutinibu při mediánu sledování 41 měsíců (tedy 2× kratší období sledování v porovnání se studií RESONATE-2) ukončilo léčbu v důsledku NÚ 22 vs. 15 % nemocných (40). Důležitým zjištěním ze dvou randomizovaných studií byl fakt, že přidání rituximabu k ibrutinibu nepřináší žádný přínos, proto je ibrutinib v běžné praxi využíván pouze v monoterapii (32, 41). Nejnověji publikovanou randomizovanou studií porovnávající ibrutinibový režim v rámci 1. linie s chemoimunoterapií je studie GLOW (42). V této studii byli starší komorbidní nemocní bez aberace *TP53* randomizováni mezi 6 cyklů obinutuzumab + chlorambucil (G-CLB) v obvyklém dávkování a kombinaci venetoklax + ibrutinib (VI). Ibrutinib byl nejprve podáván po dobu 3 měsíců v klasické dávce 420 mg denně, poté následovalo navýšení dávky venetoklaxu a 12 měsíců kombinací léčby s venetoklaxem 400 mg/denně; léčba tedy trvala celkem 15 měsíců. Kombinace VI dosáhla významného prodloužení období bez progresu a vysoké hodnoty negativní minimální reziduální nemoci (55 %). Z hlediska nežádoucích účinků bylo dle očekávání v rameni VI vyšší zastoupení průjmů, kardiální toxicity a krvácení, o něco vyšší byly též infekce. Výhodou předléčení 3 měsíci ibrutinibem bylo nulové zastoupení syndromu rozpadu nádoru. U režimu G-CLB převažovala z hlediska závažných nežádoucích účinků hematologická toxicita (neutropenie 50 %, trombocytopenie 20 %). Režim VI je vzhledem k účinnosti již schválen pro použití v EU, v ČR však nemá stanovenou úhradu. Aktuálně prováděné klinické studie řeší otázku, který partner (BTK inhibitor či monoklonální protilátka) je výhodnějším postupem.

Akalabrutinib je vysoce selektivní BTK inhibitor 2. generace vyvinutý s cílem snížení spektra nežádoucích účinků díky silnějšímu cílení na BTK a méně „off-target“ efektů (43, 44). Tento preparát byl registrován na základě příznivých výsledků dvou randomizovaných studií fáze III: ASCEND (akalabrutinib vs. volba zkoušejícího

BR či idelalisib + rituximab u relapsu/refrakterní choroby) (45) a ELEVATE-TN (akalabrutinib vs. obinutuzumab + akalabrutinib vs. G-CLB u dosud neléčených starších/komorbidních nemocných) (46). V obou studiích akalabrutinib v dávce 100 mg 2× denně p.o. do progresu či nepříjemné toxicity dosáhl delšího PFS (nikoliv však OS); výskyt NÚ typických pro ibrutinib (zejména fibrilace síní, arteriální hypertenze) byl nižší. V přelomové studii, která poprvé přímo randomizovaně porovnávala dva BTK inhibitory v léčbě relapsu/refrakterní CLL s prokázanou delecí 11q či 17p (studie ELEVATE-RR, designována jako non-inferiorní studie), byla účinnost akalabrutinibu a ibrutinibu prakticky totožná (při mediánu sledování 41 měsíců byl medián PFS v obou ramenech 38 měsíců). Byl však zaznamenán rozdíl ve výskytu NÚ: fibrilace síní, arteriální hypertenze, krvácení a bolesti kloubů byly častější v ibrutinibovém rameni, naopak kašel a bolesti hlavy byly častější při použití akalabrutinibu. V této studii muselo předčasně ukončit z důvodu NÚ 15 % nemocných na akalabrutinibu vs. 21 % na ibrutinibu (47).

Zanubrutinib je nejnovějším registrovaným zástupcem BTK inhibitorů 2. generace. V roce 2023 byla publikována velká randomizovaná studie fáze III ALPINE, kde v přímém porovnání s ibrutinibem dosáhl zanubrutinib významně delšího PFS při nižší kardiální a další toxicitě v porovnání s ibrutinibem (48). Zanubrutinib však nemá v ČR dosud stanovenou úhradu a je otázkou, jaké bude v současném léčebném algoritmu jeho ideální zařazení.

Inhibitory fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K)

Tato nitro-buněčná kináza je obdobně jako BTK u CLL lymfocytů dlouhodobě aktivována v důsledku stimulace BCR, což vede k migraci leukemických buněk do mikroprostředí uzlin a jejich zvýšené proliferaci (28). Prvním registrovaným inhibítorem PI3K, konkrétně izoformy PI3K-delta, se stal idelalisib na základě randomizované, placebem kontrolované studie u relabující/refrakterní CLL. Kombinace idelalisib + rituximab (8 dávek rituximabu v obvyklém dávkování pro CLL; dávka idelalisibu 150 mg p.o. 2× denně do progresu či nepříjemné toxicity) dosáhla prodloužení PFS vůči kontrolnímu rameni rituximab + placebo (49). Již v této studii byly