

Tab. 1. Výsledky stěžejních randomizovaných studií fáze III obsahující cílené perorální inhibitory u dosud neléčených nemocných s CLL

Studie	E1912	CLL13	CLL13	CLL13	ALLIANCE	CLL14	ELEVATE-TN	GLOW
Populace nemocných	Mladší/fit	Mladší/fit	Mladší/fit	Mladší/fit	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní	Starší/ komorbidní
Preparát/režim	R + ibrutinib	VR	VG	GIV	Ibrutinib	VG	Akalabrutinib	VI
Počet nemocných	354	237	229	231	182	216	179	106
Medián věku	57*	62	62	60	71	72	70	71
Nemutované IGHV, %	75	56	57	53	61	61	67	51**
Aberace TP53, %	1	0	0	0	10	12	13	2
Negativita MRN, %	8	57	87	92	1	76	10	56
Medián sledování, měs.	70	39	39	39	38	40	47	34
PFS	78 % v 5 letech	76 % ve 3 letech	83 % ve 3 letech	87 % ve 3 letech	87 % ve 2 letech	82 % ve 3 letech	78 % ve 4 letech	81 % ve 2,5 letech
OS	95 % v 5 letech	93 % ve 3 letech	94 % ve 3 letech	98 % ve 3 letech	90 % ve 2 letech	88 % ve 3 letech	88 % ve 4 letech	NR
Neutropenie st. ≥ 3	28	40	45	41	15	53	11	35
Infekce st. ≥ 3	11	10	13	21	20	18	16	17
Průjem (vše), %	NR	30	33	52	NR	28	40	51
Arteriální hypertenze (vše), %	NR	7	9	13	NR	6	7	13
Fibrilace síní (vše), %	NR	1	1	8	NR	3	6	14
Krvácení st. ≥ 3, %	1	NR	NR	NR	2	NR	4	NR
Syndrom rozpadu nádoru, %	1	12	11	8	0	1	0	0

*průměr, NR – nereportováno, VR – rituximab + rituximab, VG – venetoklas + obinutuzumab, GIV – obinutuzumab + venetoklas + ibrutinib, VI – venetoklas + ibrutinib, MRN – minimální reziduální nemoc, PFS – období bez progresu, OS – celkové přežití, **IGHV status nebyl znám u 23 % nemocných

Tab. 2. Výsledky zásadních randomizovaných studií fáze III obsahující cílené perorální inhibitory v léčbě relapsu/refrakterní CLL

Klinická studie	RESONATE	ELEVATE-RR	ELEVATE-RR	ALPINE	ALPINE	MURANO
Preparát/režim	Ibrutinib	Ibrutinib	Akalabrutinib	Zanubrutinib	Ibrutinib	VR
Počet nemocných	195	265	268	327	325	194
Medián věku	67	65	66	67	68	65
Nemutovaný IGHV, %	73	89	82	73	74	68
Aberace TP53, %	32	45	45	23	23	37
Medián předchozích linií	3	2	2	1	1	1
Medián sledování (měs.)	65	41	41	30	30	59
Negativní MRN, %	NR	NR	NR	NR	NR	64
Medián PFS (měs.)	44	38	38	78 % ve 2 letech	34	54
OS	medián 62 měs.	NR	NR	NR	NR	82 % v 5 letech
Neutropenie stupně ≥ 3, %	23	23	20	16	14	59
Infekce stupně ≥ 3, %	24	27	27	27	28	18
Hypertenze vše, %	21	23	9	22	20	NR
Krvácení ≥ st. 3, %	6	18/0	12/0	3	4	NR
Průjem vše, %	48	46	35	16	24	40
Fibrilace síní vše, %	12	16	9	5	12	NR
Bolesti hlavy vše, %	14	20	35	NR	NR	11
Kašel vše, %	19	21	29	12	11	18
Syndrom rozpadu nádoru, %	NR	< 1	< 1	< 1	0	3

NR – nereportováno, VR – rituximab + rituximab, MRN – minimální reziduální nemoc, PFS – období bez progresu, OS – celkové přežití

dení cílených perorálních inhibitorů z důvodu výrazného zlepšení osudu pacientů s relabovaným/refrakterním onemocněním s nižším rizikem morbidit a mortality. AloT nyní zpravidla zvažujeme pouze u mladších nemocných v dobrém stavu bez závažných komorbidit a s extrémně nepříznivou prognózou, např. přítomnost aberace TP53 + selhání alespoň jednoho cíleného inhibitoru (64, 65). Léčba pomocí geneticky modifikovaných autologních T-lymfocytů s chimérickým recepto-

rem (CAR-T cells) je u CLL dosud od běžného použití dosti vzdálena, je ve stadiu klinických zkoušek a dat je dosud poměrně málo (66).

Praktické aspekty léčby cílenými inhibitory

Vzhledem k tomu, že v současné době nejsou k dispozici klinické studie přímo srovnávající časově omezené venetoklasové režimy s dlouhodobou léčbou BTK inhibitory, je výběr konkrétního typu cílené léčby v současné době

ovlivněn přidruženými chorobami nemocného, zejména kardiálními komorbiditami, funkcí ledvin a jater, očekávanou toxicitou a preferencemi nemocných. Při léčbě venetoklasem je nutno pamatovat na riziko TLS. Jak bylo zmíněno výše, vybrané nemocné, zejména ty s vysokým rizikem, je nutno na počátku léčby venetoklasem hospitalizovat; úvodní fáze navyšování dávky venetoklasu je spojeno s nutností častějších kontrol. Naopak podstatnou výhodou venetoklasových režimů představuje