

váme z probíhajících klinických hodnocení i z většího pochopení mechanismů vzniku rezistence a klonálního vývoje na molekulární úrovni, které volbu vhodného typu terapie a jejího sekvenování dále upřesňují.

Venetoclax a anti CD20 protilátky

Venetoclax byl nejprve studován jako samostatný lék podávaný u pacientů s relabující/refrakterní CLL do progresu onemocnění (1). Současné léčebné postupy jej využívají nejčastěji v kombinaci a to buď s anti-CD20 protilátkou, anebo BTK inhibitorem jako časově omezenou léčbu. Ve studii MURANO byl venetoclax s rituximabem (režim VR, trvání 24 měsíců) porovnáván s režimem bendamustin plus rituximab (BR) u pacientů s R/R CLL (2). Rameno s venetoclaxem nabídl delší PFS (medián 54 vs. 17 měsíců, $p < 0,0001$) a to napříč biologickými podskupinami (37 vs. 13 měsíců pro pacienty s del17p). Rozdíl byl patrný i ve výskytu celkových a kompletních odpovědí (~90 % vs. ~70 %, 27 % vs. 8 %) v neprospěch chemoimunoterapie. Rozdíl v celkovém přežití mezi oběma skupinami se projevil s delším follow-up (70 % vs. 51 % v 7 letech, HR 0,53) a zároveň měli pacienti po venetoclaxu podstatně delší dobu do zahájení další terapie (medián 63 vs. 24 měsíců, HR 0,30) (3, 4).

Studie CLL14 se zabývala dosud neléčenými pacienty a porovnávala venetoclax s obinutuzumabem (režim VO) oproti chemoimunoterapii chlorambucil plus obinutuzumab (CLBO) (5, 6). Cílovou populací byli komorbidní pacienti (CIRS > 6 nebo clearance < 70 ml/min), oba režimy se podávaly po dobu 12 měsíců. Celkových a kompletních remisí bylo více po venetoclaxu (~85 % vs. ~70 %, $p < 0,001$; 50 % vs. 23 %, $p < 0,001$). Dlouhodobá analýza po ≥ 5 letech od ukončení léčby potvrdila delší PFS při kombinaci s venetoclaxem (53 % vs. 22 % v 6 letech, $p < 0,0001$), které bylo možné pozorovat i u pacientů s rizikovými genetickými změnami jako del17p či nemutovaný gen pro variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (*IGHV*). Rozdíl v celkovém přežití se začal ukazovat až s delší dobou sledování (79 % vs. 69 % v 6 letech, $p = 0,052$). Vedlejší účinky byly zvládnutelné, kdy běžnými příhodami byla neutropenie (stupeň 3–4, 53 %), febrilní neutropenie (5 %) a infekce (stupeň 3–4, 18 %).

Režimy VR a VO se zařadily na základě uvedených studií do standardních léčebných postupů u CLL – VO v první linii terapie a VR u pacientů s R/R onemocněním. Bohužel aktuální úhradová kritéria omezují kombinaci VO na populaci komorbidních nemocných, na které byla ověřena ve studii CLL14.

Fit respektive mladším dosud neléčeným pacientům je věnována studie CLL13/GAIA německé CLL skupiny se čtyřramenným designem zahrnujícím chemoimunoterapii FCR/BR, a tři kombinace s venetoclaxem: VO, VR a IVO (venetoclax-obinutuzumab, venetoclax-rituximab nebo ibrutinib-venetoclax-obinutuzumab) (7). Kompletní remisi se podařilo navodit u 31 % pacientů po chemoimunoterapii, 49 % po VR, 57 % po VO až po 62 % pacientů po trojkombinaci IVO. Delšího tříletého přežití bez progresu v porovnání s chemoimunoterapií (75,5 %) bylo dosaženo po režimech VO a IVO (87,7 % a 90,5 %, HR 0,42 a 0,32), nikoliv však po VR (80,8 %, HR 0,79). Výsledky ramen VO a IVO byly podobné, proto se v první linii terapie nezdá přidání třetího léku do kombinace nutné. Data ze studií tedy potvrzují výbornou efektivitu kombinovaného režimu s venetoclaxem v první linii léčby, který navozuje hlubší a déletrvající odpovědi nejen oproti CLBO, ale i více potentní chemoimunoterapii typu FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab).

Venetoclax a BTKi

Další variantou časově omezené terapie je kombinace venetoclaxu a BTK inhibitoru. Máme k dispozici data z klinických studií u dosud neléčených pacientů. Ve studii CAPTIVATE (FDT kohorta) vedl režim ibrutinib + venetoclax (IV) k dosažení kompletní remise u 55 % pacientů, celkem 77 % mělo nedetekovatelnou minimální reziduální nemoc (uMRD) v periferní krvi. Většina pacientů dokončila terapii (92 %). Medián doby trvání léčby byl 13,8 měsíců, PFS ve dvou letech 95 %. Nejčastějšími vedlejšími účinky stupně ≥ 3 se ukázaly neutropenie (33 %) a hypertenze (6 %) (8). Efektivita režimu IV byla ověřena na souboru starších pacientů (> 65 let) ve studii GLOW, kde byl v kontrolním rameni chlorambucil s obinutuzumabem. Vyšší zastoupení kompletních remisí (45 % vs. 13 %, $p < 0,001$) a uMRD v kostní dřeni pomocí sekvenování

nové generace (55,7 % vs. 21 %, $p < 0,001$) bylo také pozorováno v rameni s venetoclaxem. PFS ve 30 měsících jednoznačně favorizovalo IV proti CLBO (80 % vs. 36 %, $p < 0,001$) (9). V rámci klinických hodnocení se ověřuje také kombinace venetoclax + acalabrutinib (AV), např. studie ACE-CL-311, MAJIC, CLL16 apod., nicméně na jejich výsledky a dlouhodobější follow-up ještě čekáme. Zároveň lze předpokládat, že v budoucnu budou modernější BTKi (acalabrutinib, zanubrutinib) preferovanými partnery pro kombinaci s venetoclaxem, a to z důvodu jejich lepšího bezpečnostního profilu oproti ibrutinibu.

Jednou z výhod BTKi-BCL2i kombinované strategie je plně orální léčebný režim bez logistických problémů spojených s infuzním podáváním obinutuzumabu. Kombinace si také zachovává efektivitu i u *TP53* aberantních CLL, takže její využití může být výhodné u mladších pacientů s geneticky rizikovým onemocněním a menší incidencí kardiovaskulárních komorbidit. Můžeme mít teoretickou obavu z možného vzniku rezistence k oběma molekulám (viz dále), pro kterou však nemáme dostatečná (pre)klinická data. Protože zatím nejsou k dispozici ani informace z dostatečně dlouhodobého sledování, nelze nyní posoudit, zda je použití dvojkombinace AV v první linii lepší než režim IV. Oba režimy, jak IV tak AV, nepatří aktuálně mezi hrazenou terapii, nicméně jsou již součástí mezinárodních doporučení a jejich rozšíření do klinické praxe je otázkou času.

Trojkombinace nových molekul

Výhody časově omezené terapie vedou k úvaze, zda současné použití všech tří lékových skupin (BTKi – BCL2i – anti-CD20) nemůže navodit ještě hlubší odpověď a potenciálně prodloužit parametry přežití. Musíme ovšem počítat s o něco vyšší hematologickou toxicitou a častější potřebou snížení dávky z důvodu nežádoucích účinků. Například ve studii CLL13 sice vedla nejintenzivnější léčba trojkombinací léků k nejdelšímu PFS (byť statisticky nevýznamně oproti VO), ale za cenu vyššího výskytu nežádoucích příhod, zejména infekcí a kardiologických komplikací.

V současné době se jedná o experimentální léčbu v rámci klinických studií. Na otázku, zda je trojkombinace výhodnější než jiné pří-