

léčby zapojením více molekul může navodit dlouhodobou remisi bez potřeby terapie.

Aktuální možnosti časově omezené terapie v ČR

Aktuálně platná indikační omezení bohužel neodrážejí dostatečně výsledky registračních studií a doporučení odborných společností a zároveň využívají dělení pacientů podle jejich výkonostního stavu (resp. únosnosti k terapii fludarabinovým režimem), které však s novými molekulami ustupuje do pozadí. V první linii terapie můžeme volit „chemo-

-free“ režimy VO případně CLBO, určené pro komorbidní nemocné s horším výkonostním stavem. Alternativy jako jsou ibrutinib + venetoclax nebo acalabrutinib + obinutuzumab nemají t.č. stanovené úhradové podmínky. Pro léčbu druhé linie je u nemocných s relapsem nebo refrakteritou na chemoimunoterapii nebo při selhání BCRI k dispozici kombinovaný režim VR.

Závěr

Léčba CLL se s příchodem nových molekul zásadně proměnila. Tyto léky a jejich kombi-

nace dominují v terapii dosud neléčených i R/R pacientů a zcela nahradily dekády používanou chemoimunoterapii. Výběr optimální terapie z více účinných možností představuje určitou výzvu, kdy musíme zvažovat faktory onemocnění i pacienta ve spojení s výhledem na sekvenování dostupných terapií v případě relapsu onemocnění. Rozhodování mezi časově omezenou a kontinuální terapií se bude dále vyvíjet na základě informací z klinických studií ověřujících efektivitu různých kombinací nových molekul a také v návaznosti na příchod těchto režimů do klinické praxe.

LITERATURA

1. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374(4):311e22.
2. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1107e20.
3. Kater AP, Harrup R, Kipps TJ, et al. Final 7-year follow up and retreatment substudy analysis of MURANO: venetoclax – rituximab (VENR) – treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). EHA 2023, abstract S201.
4. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst BF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood.* 2022;140(8):839-850.
5. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225e36.
6. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax- obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. EHA 2023, abstrakt S145.
7. Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. GC-LLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. *N Engl J Med.* 2023;388(19):1739-1754.
8. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):3278-3289.
9. Kater AP, Owen C, Moreno C. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid.* 2022;1(7). doi: 10.1056/EVIDoa2200006.
10. Thompson MC, Harrup RA, Coombs CC, et al. Venetoclax retreatment of patients with chronic lymphocytic leukemia after a previous venetoclax-based regimen. *Blood Adv.* 2022;6(15):4553-4557.
11. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37:269-277.
12. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2020;21(9):1188-1200.
13. Davids MS, Lampon BL, Tyekucheva S, et al. Acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab as frontline treatment for chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1391-1402.
14. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol.* 2022;196(4):947-953.
15. Ahn IE, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia With TP53 alterations. *N Engl J Med.* 2020;383(5):498-500.
16. Byrd JC, Woyach JA, Furman RR, et al. Final Results of the Phase 1/2 Study of Acalabrutinib Monotherapy in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia with > 6 Years of Follow-up. *Blood.* 2022; 40(Supplement 1):9865-9867.
17. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol.* 2021;39(36):4049-4060.
18. Fürstenau M, Thus YJ, Robrecht S, et al. High karyotypic complexity is an independent prognostic factor in patients with CLL treated with venetoclax combinations. *Blood.* 2023;142(5):446-459.
19. Lampon BL, Brown JR. Are BTK and PLCG2 mutations necessary and sufficient for ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia? *Expert Rev Hematol.* 2018;11(3):185-194.
20. Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2017;129(11):1469-1479.
21. Blomberg P, Anderson MA, Gong J, et al. Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov.* 2019;9(3):342-353.
22. Tausch E, Schneider C, Yosifov D, et al. Genetic markers and outcome in front line obinutuzumab plus chlorambucil or venetoclax – updated analysis of the CLL14 trial. EHA 2021, abstrakt S144.
23. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1437-1443.
24. Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/ SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798.
25. Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P, et al. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood Advances.* 2013;3(12):1799-1807.
26. Roeker LE, Han Y, Ryan KJ, et al. Real World Comparison of Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors and Venetoclax in Patients Diagnosed with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood.* 2022;140 (Supplement 1):7025-7027.

S NÁMI SE NEZTRATÍTE

Časopis je indexován v databázích **EBSCO** a **Scopus**

Využíváme systém **CrossRef**. S články můžete snadno pracovat díky jednoznačnému identifikátoru **DOI**.

