

Tab. 2. Přehled možností pro 1. linii léčby CLL (<https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii>)

	Hlavní léčebná možnost na základě úhradových podmínek v ČR	Další léčebné možnosti (dle abecedy)
Nepřítomnost delece 17p/mutace TP53		
Nemocní v dobrém stavu	FCR	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Nemocní s významnými komorbiditami	Venetoklax + obinutuzumab	Akalabrutinib ± obinutuzumab* Ibrutinib* Ibrutinib + venetoklax* Obinutuzumab + chlorambucil Venetoklax + obinutuzumab* Zanubrutinib*
Přítomnost delece 17p/mutace TP53		
	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§]	Ibrutinib + venetoklax* Idelalisib + rituximab** Venetoklax + obinutuzumab***

*Léčba nemá t. č. v ČR stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění

**U pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba

***Úhrada t. č. pouze pro nemocné s významnými komorbiditami

§Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)

FCR = fludarabin + cyklofosfamid + rituximab

ztráta velké výhody podávání akalabrutinibu v monoterapii, kdy se jedná pouze o perorální léčbu bez nutnosti infuzní terapie, hospitalizace apod.

Ve studii ASCEND byli pacienti s relapsem/refrakterní CLL léčeni akalabrutinibem nebo léčbou dle výběru zkoušejícího (idelalisib + rituximab nebo bendamustin + rituximab). Akalabrutinib dosáhl signifikantně delší PFS: při mediánu sledování 4 roky bylo PFS 62% u akalabrutinibu vs. 19% ve druhém rameni (většina pacientů dostala idelalisib + rituximab) (3). Celkového přežití (OS) bylo ve 42 měsících 78% u akalabrutinibu versus 65% ve druhém rameni ($p = 0,078$).

V randomizované nezaslepené klinické studii ELEVATE-RR byl přímo porovnán akalabrutinib s ibrutinibem u pacientů s relapsem CLL s nepříznivou genetikou, tj. delecí 17p nebo delecí 11q. Bylo dosaženo stejného mediánu PFS v obou ramenech 38,4 měsíců (4). Avšak lišil se výskyt a zastoupení jednotlivých nežádoucích účinků, přičemž průjem jakéhokoli stupně, artralgie, hypertenze, konuze a fibrilace síní se u akalabrutinibu oproti ibrutinibu vyskytovaly méně často. Naopak bolest hlavy a kašel se vyskytovaly častěji u akalabrutinibu oproti ibrutinibu. Z klinického pohledu je nejdůležitější zejména snížení výskytu fibrilace síní jakéhokoli stupně (9,4% akalabrutinib vs. 16% ibrutinib).

Akalabrutinib může být rovněž úspěšně podáván u pacientů s předchozí intolerancí

Tab. 3. Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL (<https://www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii>)

Předchozí léčba CLL	Hlavní léčebná možnost (dle abecedy)
Bez předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem nebo venetoklaxem	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) [§] Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – progresse	Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – intolerance	Alternativní kovalentní BTK inhibitor Venetoklax + rituximab
Venetoklax – progresse/intolerance	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib)
Venetoklax – pozdní relaps**	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) Venetoklax + rituximab

*Kontinuální léčba BTK inhibitorem je preferována při přítomnosti delece 17p/mutace TP53

**Pozdní relaps není po léčbě venetoklaxem v současné době jasně definován, předpokládá se trvání předchozí remise minimálně 1 rok po dokončení léčby

§Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib)

jiného kovalentního BTK inhibitoru, nikoli však při progresi na předchozí BTKi. Standardní dávkování je 100 mg p. o. 2× denně do progresse či neakceptovatelné toxicity. V minulosti popisovaná kontraindikace souběžného podávání inhibitorů protonové pumpy byla vyřešena změnou preparátu na akalabrutinib-maleinát, kde toto omezení již neplatí.

Ibrutinib

Ibrutinib byl v roce 2014 prvním kovalentním BTKi schváleným pro použití u CLL. V registrační studii fáze III RESONATE se porovnával ibrutinib s ofatumumabem u předléčených pacientů s CLL. Finální výsledky studie při mediánu sledování 6,1 roku prokázaly signifikantně lepší PFS u ibrutinibu proti ofatumumabu (44 vs. 8 měsíců), přičemž v době analýzy 68% pacientů randomizovaných na ofatumumab

přešlo na ibrutinib (5). Mezi relativně specifickými nežádoucími účinky ibrutinibu byly pozorovány fibrilace síní, arteriální hypertenze a krvácivé příhody. Vzhledem k vyšší četnosti nežádoucích účinků, zejména fibrilací síní, se v současnosti preferují BTKi druhé generace (akalabrutinib, zanubrutinib), a to především u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Ibrutinib ale zůstává terapeutickou možností při intoleranci jiných kovalentních BTKi, resp. jako součást režimu v první linii v kombinaci s venetoklaxem.

Idelalisib

Jde se o selektivní perorální PI3Kδ inhibitor, který v kombinaci s rituximabem v porovnání s rituximabem + placebo dosáhl významně lepší celkové odpovědi (84% vs. 16%) i medián PFS (19 vs. 6 měsíců) (6).