

V současné době je použití idelalisibu značně limitované, a to především z důvodu četnějších nežádoucích účinků. Mezi nejčastější a potenciálně velmi závažné patří hlavně průjem/kolitida. Výjimečně jej v běžné praxi můžeme využít po vyčerpání jiných terapeutických možností.

Venetoklax

Venetoklax je první a dosud jediný selektivní Bcl-2 inhibitor schválený pro použití v léčbě CLL. V prvních klinických studiích prokázal významnou a rychlou klinickou aktivitu, což ale bylo provázeno zvýšeným rizikem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Po zavedení postupného zvyšování dávky (ramp-up) na začátku léčby (vždy po týdnu 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a finální dávka 400 mg 1× denně p. o.) a dalších preventivních opatření, téměř nebyly pozorovány klinicky významné TLS. Často je u venetoklaxu pozorována neutropenie, kterou ale lze ve většině případů rychle vyřešit podáváním růstových faktorů (G-CSF). Oproti BTKi nemá venetoklax v zásadě žádné „specifické“ nežádoucí účinky. Výhodou režimů s venetoklaxem je fixní délka podávání, tj. v první linii v kombinaci s obinutuzumabem 1 rok a v relapsu v kombinaci s rituximabem 2 roky. Předpokladem umožňujícím fixní délku terapie je vysoká účinnost venetoklaxu s vysokým počtem kompletních remisí, včetně remisí s nedetekovatelnou minimální reziduální nemocí (MRN).

V první linii ve studii CLL14 byl u komorbidních pacientů (CIRS >6, clearance kreatininu <70 ml/min) porovnáván venetoklax + obinutuzumab (venetoklax podáván po fixní délku 12 měsíců) vs. chlorambucil + obinutuzumab (7). Při 5letém sledování bylo PFS v režimu s venetoklaxem 63 % vs. 27 % ve druhém rameni. V době ukončení terapie dosáhl venetoklax-obinutuzumab vysokého zastoupení nedetekovatelné MRN (76 % v periferní krvi, 57 % v kostní dřeni).

Nověji byla publikována data ze studie CLL13, kam byli zařazováni fit pacienti s CLL (CIRS ≤6, normální clearance kreatininu) (8). Pacienti byli randomizováni do čtyř ramen: chemoimunoterapie (FCR nebo BR), VenR, VenO, nebo VenO + ibrutinib (délka podávání venetoklaxu byla ve všech ramenech 1 rok).

Režim VenO vs. chemoimunoterapie dosáhl statisticky významně vyššího počtu nedetekovatelné MRN v periferní krvi (86,5 % vs. 52 %, $p < 0,0001$) a vyššího PFS ve třech letech (88 % vs. 76 %, $p < 0,0001$).

Pacienti s relapsem CLL byli v randomizované studii MURANO léčeni režimem VenR (venetoklax po dobu 2 let) nebo režimem BR. Při 5letém sledování dosáhla kombinace VenR významně delší medián PFS 54 měsíců vs. 17 měsíců (9). Významný rozdíl byl i v OS (VenR medián nedosažen vs. 87,8 měs. u BR), a to přesto, že většina pacientů s relapsem po BR dostala cílenou léčbu.

Zanubrutinib

Zanubrutinib je dalším kovalentním BTKi 2. generace, který byl v roce 2022 schválen pro léčbu CLL. Ve studii studii SEQUOIA v první linii prokázal zanubrutinib v porovnání s kombinací BR delší PFS ve 2 letech (86 % vs. 70 %), při prodlouženém mediánu sledování 43,7 měsíců potom bylo PFS 82,4 % vs. 50 % (10).

Další randomizovaná nezaslepená studie ALPINE byla designována jako přímé porovnání zanubrutinibu a ibrutinibu u pacientů s relapsem CLL (11). Ve 2 letech bylo PFS 78,4 % v případě zanubrutinibu a 65,9 % u ibrutinibu. Důležité bylo i porovnání nežádoucích účinků, přičemž bezpečnostní profil zanubrutinibu byl příznivější s nižším počtem nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby a zejména s nižším výskytem fibrilací síní jakéhokoli stupně (5,2 % vs. 13,3 %).

Podobně jako u akalabrutinibu je rovněž zanubrutinib terapeutickou alternativou v případě intolerance na jiný kovalentní BTKi. Podle studie fáze 2 u B-lymfocytárních malignit většina pacientů neměla recidivu intolerance, která se objevila na předchozím BTKi (12).

Ibrutinib + venetoklax

Tato kombinace BTK a Bcl-2 inhibitorů má již od roku 2022 v Evropě schválenou indikaci k léčbě CLL v první linii, v ČR ale nemá dosud stanovenou úhradu. Jednou z výhod tohoto režimu je kromě vysoké účinnosti i úvodní podání 3 cyklů monoterapie ibrutinibem (následované 12 měsíci kombinované terapie), což významně snižuje riziko TLS při následném zahájení venetoklaxu.

Studie fáze 3 GLOW porovnávala ibrutinib + venetoklax proti režimu chlorambucil + obinutuzumab u starších a/nebo komorbidních pacientů v první linii (13). Ve 4 letech bylo PFS 75 % vs. 25 % a rovněž i celkové přežití bylo významně vyšší (88 % vs. 78 %). Ve studii fáze 2 CAPTIVATE byli mladší a fit nemocní rovněž léčeni režimem ibrutinib-venetoklax (14). V kohortě s fixní délkou byly celkové odpovědi na léčbu 96 %, přičemž 56 % dosáhlo kompletní remise a PFS ve 2 letech bylo 95 %.

Pirtobrutinib

Pirtobrutinib je nekovalentní (reverzibilní) BTKi, který dosud nemá v Evropě schválenou indikaci na léčbu CLL, ale vzhledem k pokročilosti klinického zkoušení lze jeho využití v běžné praxi v blízké době očekávat. Jednou z jeho výhod je účinnost také u pacientů s CLL, kteří progredovali na předchozím kovalentním BTKi (15). V této studii u výrazně předléčených pacientů s mediánem 3 předchozích linií léčby (z nich 40 % bylo předléčeno i venetoklaxem), byla celková odpověď na pirtobrutinib 82,2 %, medián PFS 19,6 měsíců.

Závěr

Účinnost léčby a prognóza pacientů s CLL se v posledních letech dramaticky zlepšily s příchodem cílených malých molekul. Důležité je posouvat cílenou léčbu již do první linie, což prokazatelně vede k delšímu celkovému přežití nemocných s CLL. Chemoterapie je již v současné době u CLL využívána minimálně a s očekávaným dalším rozšířením úhrady cílených léků se její použití dále omezí. V příštích letech můžeme očekávat nárůst pacientů již tzv. dvojíte exponovaných, případně i dvojíte refrakterních (tj. po kovalentním BTKi a venetoklaxu), kde v současné době nemáme v praxi vhodnou terapeutickou alternativu. Naději v tomto směru nabízí zejména nekovalentní BTKi, které mají prokázanou účinnost i v této situaci. Navíc aktuálně probíhá řada klinických studií, které kombinují v současnosti používané i další nové BTKi a Bcl-2i, případně i s anti-CD20 protilátkou. Některé studie využívají i monitorace MRN k ovlivnění délky léčby, což může být v budoucnu další zajímavá strategie léčby CLL.