

Ibrutinib s venetoklaxem s fixní délkou podávání v první linii léčby CLL – pětiletá data ze studií CAPTIVATE a GLOW

Účinek kombinace ibrutinibu s venetoklaxem v léčbě chronické lymfocytární leukemie (CLL) je postaven na synergickém působení obou malých molekul prostřednictvím odlišných a komplementárních mechanismů účinku. V bezmála pětiletém sledování si léčba kombinací ibrutinibu s venetoklaxem s fixní délkou podávání udržuje svou účinnost i bezpečnost a prodlužuje dobu do potřeby léčby druhé linie. Fixní délka podávání při celkově lepších výsledcích zkracuje pacientům dobu, kdy jsou exponováni léčbě, a poskytuje jim po předem stanoveném časově ohraničeném režimu lékové prázdniny.

Ibrutinib je silný inhibitor Brutonovy kinázy – významné signální molekuly dráhy B-buněčného receptoru, která se podílí na patogenezi některých B-buněčných malignit vč. CLL tím, že řídí vycestování, chemotaxi a adhezi B-buněk. Venetoklax je selektivní inhibitor antiapoptotického proteinu BCL-2 (B-cell lymphoma-2), který zprostředkovává přežití nádorových buněk a je spojován i s rezistencí vůči chemoterapii.

Ibrutinib mobilizuje buňky CLL, aby vycestovaly z germinálního centra, a inhibuje jejich proliferaci. Zároveň je senzibilizuje k inhibici BCL-2 venetoklaxem, a tím urychluje jejich apoptózu. Ibrutinib spolu s venetoklaxem tak eliminují subpopulace buněk CLL jak v klidovém stavu, tak ve fázi dělení [1–3].

IBRUTINIB S VENETOKLAXEM U MLADŠÍCH A „FIT“ PACIENTŮ

V klinické studii fáze 2 CAPTIVATE je účinnost a bezpečnost kombinace ibrutinibu s venetoklaxem (Ibr + Ven) zkoušena v 1. linii u dosud neléčených mladších (do 70 let věku) a „fit“ pacientů s vysoce rizikovým onemocněním CLL anebo malým lymfocytárním lymfomem (SLL). Všem účastníkům byly podány tři cykly ibrutinibu v monoterapii (pro snížení nádorové nálože a rizika syndromu nádorového rozpadu) následované 12 cykly kombinované léčby Ibr + Ven. Studovaná populace byla rozdělena do dvou kohort s odlišnou strategií léčby.

V kohortě s fixní délkou léčby pacienti po 12 cyklech Ibr + Ven léčbu ukončili a dále byli pouze sledováni. V případě progresu onemocnění mohli podle protokolu studie znovu zahájit léčbu na bázi ibrutinibu buď v monoterapii, nebo pokud k progresi došlo za > 2 roky opakovaným kombinovaným režimem (3 cykly ibrutinibu, poté 12 cyklů ibrutinibu s venetoklaxem) [4].

V kohortě s léčbou vedenou podle statusu minimální reziduální nemoci (kohorta MRN) byli pacienti, kteří po 12 cyklech Ibr + Ven dosáhli nedetekovatelné MRN (< 10⁻⁴), randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem, aby až do progresu onemocnění pokračovali v léčbě ibrutinibem v monoterapii, nebo užívali placebo. Pacienti s detekovatelnou MRN pokračovali v otevřeném podávání Ibr + Ven, nebo pouze ibrutinibu v monoterapii [5].

První výsledky po dvou letech při střední době sledování 27,9 měsíce prokázaly pro Ibr + Ven s fixní délkou podávání celkovou míru odpovědi (ORR) 96 %. Míra kompletních odpovědí dosáhla 56 % a byla konzistentní napříč všemi podskupinami s nepříznivými prognostickými faktory. Odhadované 24měsíční přežití bez progresu onemocnění (PFS) činilo 93 % u pacientů s nemutovaným IGHV, resp. 97 % s mutovaným IGHV a 24měsíční celkové přežití (OS) bylo shodně 98 %. Kdykoli během sledování dosáhlo v kohortě s fixní délkou léčby nedetekovatelné MRN v pe-

riferní krvi 77 % a v kostní dřeni 60 % pacientů.

Pokud jde o bezpečnost, nevyskytl se žádný případ syndromu nádorového rozpadu – 94 % pacientů, u kterých bylo riziko vzniku tohoto syndromu na základě velké nádorové nálože hodnoceno jako vysoké, se po iniciálních třech cyklech ibrutinibu v monoterapii přesunulo do pásma středního nebo nízkého rizika. Nežádoucí účinky zaznamenané ve studii byly primárně jen mírného stupně 1/2. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byly neutropenie (33 %), infekce (8 %), hypertenze (6 %) a pokles počtu neutrofilů (5 %). Případy přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům byly jen vzácné (3 %) [6].

VÝSLEDKY PO 5 LETECH STUDIE CAPTIVATE

V prosinci loňského roku byly v průběhu výročního zasedání Americké hematologické společnosti (ASH) v San Diegu zveřejněny aktualizované výsledky až z 5letého prodlouženého sledování pacientů ve studii CAPTIVATE (medián 56 měsíců)7.

Míra ORR zůstává i po 5 letech stabilní (96 %), stejně jako míra dosažení nejlepší kompletní odpovědi a kompletní odpovědi s neúplnou obnovou kostní dřeni (CR/CRi 58 %). Navíc u pacientů, kteří dosáhli CR/CRi, dosud nebylo dosaženo mediánu trvání odpovědi.

Míra dosažení 54měsíčního PFS činila 70 % s dobrými výsledky ve všech

Tab. 1. CAPTIVATE – PFS po 5 letech sledování v kohortě s fixní délkou léčby ibrutinibem s venetoklaxem. Zdroj: [7].

	Míra dosažení 54měsíčního PFS
Všichni pacienti (n = 159)	70 %
s del(17p)/mutací TP53 (n = 27)	45 %
s komplexním karyotem (n = 31) ^a	60 %
s nemutovaným IGHV (n = 40) ^b	68 %
s del(11q) (n = 11) ^b	64 %

^a definován jako ≥ 3 abnormality při cytogenetickém vyšetření po stimulaci CpG oligonukleotidem DSP30

^b s vyloučením pacientů s del(17p)/mutací TP53 nebo s komplexním karyotypem

podskupinách s nepříznivými prognostickými faktory – s výjimkou numericky horšího výsledku u pacientů s del(17p)/mutovaným TP53 (tab. 1). Medián PFS nebyl dosud dosažen. Po 54 měsících je stále naživu 97 % pacientů.

Z 202 pacientů s Ibr + Ven (159 v kohortě s fixní délkou léčby a 43 v placebo-rameni kohorty MRN) jich během pěti let sledování 53 prodělalo progresi onemocnění. Ve většině případů (62 %) k ní došlo po více než 2 letech od ukončení léčby. Pouze u 1 pacienta ze 40, u nichž byly vstupně k dispozici vzorky pro molekulární vyšetření, byla potvrzena získaná rezistence související s mutací BCL2 (A113G). U žádného dalšího pacienta s progresí onemocnění nebyla zjištěna žádná jiná klinicky relevantní mutace BTK, BCL2 nebo PLCG2.

Z pacientů po progresi jich 22 absolvovalo přeléčení ibrutinibem v monoterapii se střední dobou trvání 17 měsíců. ORR u 21 hodnotitelných pacientů činila 86 %. Nejlepší dosažené odpovědi byly kompletní odpověď (n = 1), částečná odpověď (n = 17), částečná odpověď s lymfocytózou (n = 1), stabilní onemocnění (n = 1) a progresí onemocnění/Richterova transformace (n = 1). Nejčastějšími nežádoucími účinky během opakované léčby ibrutinibem v monoterapii byly infekce COVID-19 (n = 6, ve všech případech stupně 1/2), průjem (n = 5), hypertenze (n = 4) a pyrexie (n = 3). Kvůli nežádoucím účinkům nemusela být žádnému pacientovi snížena dávka ani ukončena opětovná léčba ibrutinibem.

Dalších 6 pacientů po progresi zahájilo opětovné užívání Ibr + Ven v délce 14 měsíců (medián). Nejlepšími dosaženými odpověďmi byly kompletní odpověď (n = 2), částečná odpověď (n = 3) a stabilní onemocnění (n = 1).

Zbývajících 18 pacientů po progresi zatím nezahájilo další léčbu a 7 dostalo farmakoterapii na jiné bázi, než je ibrutinib.

I po 5 letech studie CAPTIVATE kombinace ibrutinibu s venetoklaxem s fixní délkou podávání 12 cyklů poskytuje mladším a „fit“ pacientům s CLL/SLL hluboké léčebné odpovědi s klinicky významnou dobou PFS. Nejsou hlášeny žádné nové bezpečnostní signály a nežádoucí účinky jsou primárně jen mírné, standardně dobře zvládnutelné.

Léčba první linie ibrutinibem s venetoklaxem s fixní délkou podávání má podle dlouhodobých výsledků potenciál tlumit mechanismy vedoucí k rozvoji rezistence spojené s kontinuálním užíváním jednotlivých léků v monoterapii. Dosud byla při užívání kombinace ibrutinibu s venetoklaxem s fixní délkou podávání detekována pouze jedna mutace BCL-2 nejistého klinického významu a žádná mutace BTK nebo PLCG2. Opakovaná léčba na bázi ibrutinibu po progresi vykazuje dobrou míru celkových odpovědí [7].

IBRUTINIB S VENETOKLAXEM U STARŠÍCH A „UNFIT“ PACIENTŮ

Do studie GLOW [8] bylo zařazeno 211 dospělých pacientů s dosud neléče-

nou CLL ve věku ≥ 65 let nebo mladších 65 let s hodnotou skóre pro hodnocení přidružených onemocnění (cumulative illness rating scale – CIRS) > 6 nebo s clearance kreatininu < 70 ml/min. Vyloučeni byli pacienti s delecí del(17p) nebo s mutací TP53 známou při screeningu do studie.

Účastníci byli randomizováni do dvou ramen. V prvním dostávali kombinaci ibrutinibu s venetoklaxem (Ibr + Ven) s fixní dobou podávání (3 cykly ibrutinibu v monoterapii pro snížení nádorové nálože a rizika syndromu nádorového rozpadu následované 12 cykly kombinace), ve druhém kombinaci chlorambucilu s obinutuzumabem (Clb + Obi).

Studie GLOW dosáhla v mediánu doby sledování 27,7 měsíce svého primárního cíle. Kombinace Ibr + Ven v porovnání s Clb + Obi statisticky významně prodloužila PFS (medián nedosažen vs. 21 měsíců). Relativní riziko progresí onemocnění nebo smrti bylo sníženo téměř o 78 % (p < 0,0001). Zlepšení PFS bylo konzistentní napříč všemi předem definovanými podskupinami pacientů podle věku, výkonnostního stavu, celkového skóre CIRS, stadia dle Raie, nádorové masy, vstupních hladin LDH, mutačního stavu IGHV a přítomnosti delecí del(11q).

Nedetekovatelné MRN po třech měsících od ukončení léčby dosáhlo signifikantně více pacientů v rameni Ibr + Ven vs. Clb + Obi, a to jak v kostní dřeni (51,9 vs. 17,1 %; p < 0,0001), tak v periferní krvi (54,7 vs. 39 %; p = 0,0259). Podíl pacientů s nejlepší dosaženou nedetekovatelnou MRN byl při léčbě Ibr + Ven 67,9 % oproti 22,9 % v rameni s Clb + Obi. Odpověď MRN si po roce od ukončení léčby udržela většina pacientů Ibr + Ven (84,5 %) oproti Clb + Obi (29,3 %).

Při podávání Ibr + Ven bylo oproti Clb + Obi sníženo riziko potřeby léčby druhé linie o 86 % (4 vs. 27 pacientů).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky stupně ≥ 3, které se vyskytly u ≥ 5 % pacientů při podávání Ibr + Ven vs. Clb + Obi, patřila neutropenie (34,9 vs. 49,5 %), infekce (17 vs. 11,4 %), trombotopenie (5,7 vs. 20 %), průjem (10,4 vs.

1 %) a hypertenze (7,5 vs. 1,9 %). Fibrilace síní a hyponatremie se vyskytly pouze v rameni Ibr + Ven (6,6 a 5,7 %). Naproti tomu syndrom nádorového rozpadu byl zaznamenán pouze v rameni Clb + Obi (u 5,7 % pacientů).

VÝSLEDKY PO 5 LETECH STUDIE GLOW

Rovněž v prosinci loňského roku byly v průběhu výročního zasedání Americké hematologické společnosti (ASH) v San Diegu zveřejněny aktualizované výsledky [9] až z 5letého prodlouženého sledování pacientů ve studii GLOW.

Kombinace Ibr + Ven s fixní délkou podávání 12 cyklů si udržela účinnost i v mediánu délky sledování 55 měsíců. Míra dosažení 54měsíčního PFS, tzn. po 3 letech od ukončení fixní doby podávání Ibr + Ven, dosáhla 65,8 % oproti 19,1 % s Clr + Obi. To představuje signifikantní snížení relativního rizika progresu onemocnění nebo smrti o 76 % ($p < 0,0001$).

Pacienti s nedetekovatelnou MRN 3 měsíce po konci léčby Ibr + Ven (end of treatment EOT+3) dosáhla míra 54měsíčního PFS 82 %, u pacientů s detekovatelnou MRN EOT+3 činila 73 %.

U pacientů s nemutovaným IGHV činila celková míra PFS tři roky po léčbě Ibr + Ven 58 %. Pokud měli nedetekovatelnou MRN EOT+3 81 %, při detekovatelné MRN EOT+3 56 %. Mezi pacienty s mutovaným IGHV byla míra PFS 3 roky po léčbě ≥ 92 % bez ohledu na dosažený stav MRN EOT+3.

Celkově 38 měsíců po ukončení léčby Ibr + Ven (EOT+38) mělo 32,1 % pacientů nedetekovatelnou MRN – z těch, kteří

dosáhli nedetekovatelné MRN EOT+3, si 53,4 % udrželo nedetekovatelnou MRN i v EOT+38.

U pacientů léčených Ibr + Ven s fixní délkou podávání byla prodloužena doba do zahájení další linie terapie (TTNT). Riziko potřeby terapie druhé linie bylo s Ibr + Ven oproti Clb + Obi významně sníženo o 83 % ($p < 0,0001$) – u pacientů s nemutovaným IGHV o 85 % a s mutovaným IGHV o 29 %.

Z pacientů léčených ve studii GLOW Ibr + Ven a vyžadujících další léčbu dostávali 4 ibrutinib v monoterapii s nejlepší kompletní odpovědí ($n = 1$) a částečnou odpovědí ($n = 2$). Zbývající pacient na vyhodnocení ještě čeká.

V prodlouženém sledování studie GLOW prokazuje kombinace ibrutinibu s venetoklaxem u starších a „unfit“ pacientů s CLL i po 3 letech od ukončení léčby setrvale lepší PFS oproti chemoimunoterapii chlorambucilem s obinutuzumabem. Největší přínos v podobě delšího PFS je pozorován zejména u pacientů s nemutovaným IGHV, kteří dosáhli nedetekovatelné MRN 3 měsíce po léčbě, a také u pacientů s mutovaným IGHV bez ohledu na dosažený status MRN.

Kombinace ibrutinibu s venetoklaxem s fixní délkou podávání navíc i po 3 letech od ukončení léčby vykazuje oproti chemoimunoterapii lepší celkové přežití (84,5 vs 63,1 %) a snížení rizika úmrtí o 58 % ($p = 0,0023$).

Literatura

1. Lu P, Wang S, Franzen CA et al. Ibrutinib and venetoclax target distinct subpopulations of

CLL cells: implication for residual disease eradication. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):39.

2. Deng J, Isik E, Fernandes SM et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2017;31(10):2075–2084.

3. Herman SEM, Mustafa RZ, Jones J et al. Treatment with ibrutinib inhibits BTK- and VLA-4-dependent adhesion of chronic lymphocytic leukemia cells in vivo. *Clin Cancer Res.* 2015;21(20):4642–4651.

4. 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.

5. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. *J Clin Oncol.* 2021;39:3853–3865.

6. Ghia P, Allan JN, Siddiqi T et al. Fixed-duration (FD) first-line treatment (tx) with ibrutinib (I) plus venetoclax (V) for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): primary analysis of the FD cohort of the phase 2 CAPTIVATE study. 2021 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. June 4–8, 2021.

7. Ghia P, Wierda WG, Barr PM et al. Relapse after first-line fixed duration ibrutinib + venetoclax: high response rates to ibrutinib retreatment and absence of BTK mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) with up to 5 years of follow-up in the phase 2 captivate study. *Blood.* 2023;142(Suppl 1):633.

8. Kater AP, Owen C, Moreno C et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evid* 2022;1(7).

9. Moreno C, Munir T, Owen C et al. First-line fixed-duration ibrutinib plus venetoclax (Ibr+Ven) versus chlorambucil plus obinutuzumab (Clb+O): 55-month follow-up from the glow study. *Blood.* 2023;142(2023):634–635.

Ing. Kateřina Michnová
šéfredaktorka Care Comm s. r. o.