

# Léčba nemocné s chronickou lymfocytární leukemií bez chemoterapie (kazuistika)

**MUDr. Martin Šimkovič, Ph.D.**

II. interní klinika, oddělení klinické hematologie,  
FN a LF UK Hradec Králové

Kazuistické sdělení, 12. 9. 2022

M-CZ-00002742

Žena, 66 let

Hmotnost: 79 kg

Výška: 174 cm

Chronická lymfocytární leukemie  
byla diagnostikována v roce 2017  
ve stadiu II dle Raie.

### **osobní anamnéza**

karcinom prsu (2001)

- mastektomie, chemoterapie, radioterapie

hysterektomie + bilat. adnexektomie (1998)

cholecystolitiáza

sekundární hypogamaglobulinemie

2× epileptický záchvat v anamnéze (1998)

### **farmakologická anamnéza**

valproát

**PS dle ECOG 0**

# Progrese CLL

listopad 2021

## **krevní obraz**

leukocyty	169 × 10 <sup>9</sup> /l
hemoglobin	111 g/l
trombocyty	81 × 10 <sup>9</sup> /l
lymfocyty	93 %

## **sternální punkce**

92% infiltrace při CLL

## **prognostické znaky**

nemutované IGHV

del(13q)

*TP53* bez patogenní mutace

CD49-

CT vyšetření

listopad 2021

splenomegalie 171 mm × 53 mm

parailická lymfadenopatie 36 mm × 21 mm



# LÉČBA CLL V ÉŘE CÍLENÝCH INHIBITORŮ

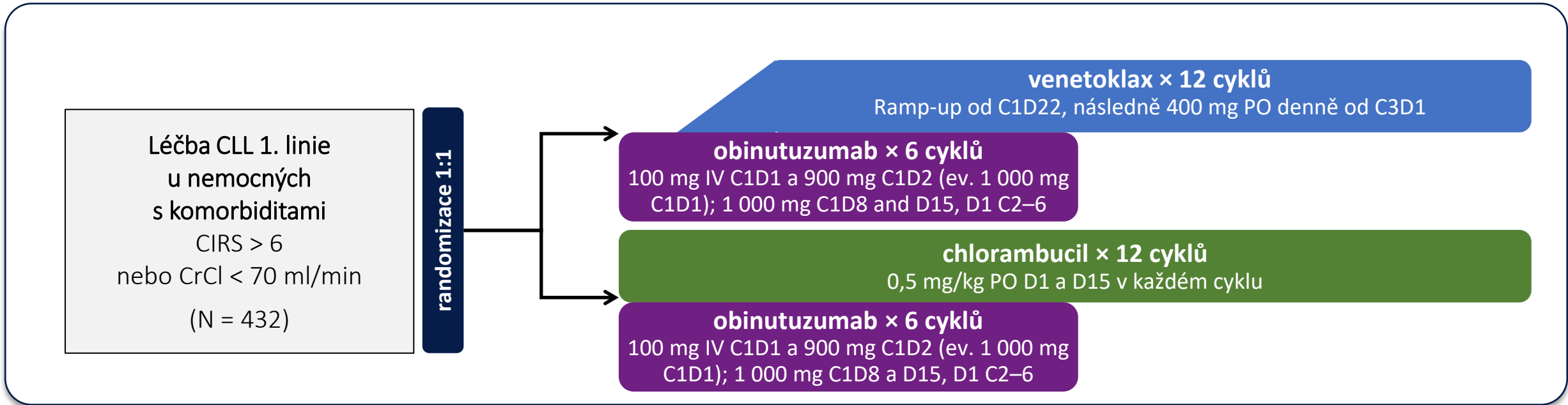


*Max Oppenheimer, Chess Player 1916*

# Co vzít v úvahu při výběru léčby 1. linie

- prediktivní ukazatele
- kurativní potenciál léčby (krátké sledování u cílených inhibitorů s fixní délkou podávání)
- komorbidity
- lékové interakce
- compliance, adherenci k léčbě
- preference nemocného
- náklady na léčbu
- očekávanou sekvenci léčby
- dostupnost klinických studií
- riziko sekundární malignity při cytostatické terapii

# Studie CLL14



## Primární cíl (ITT populace):

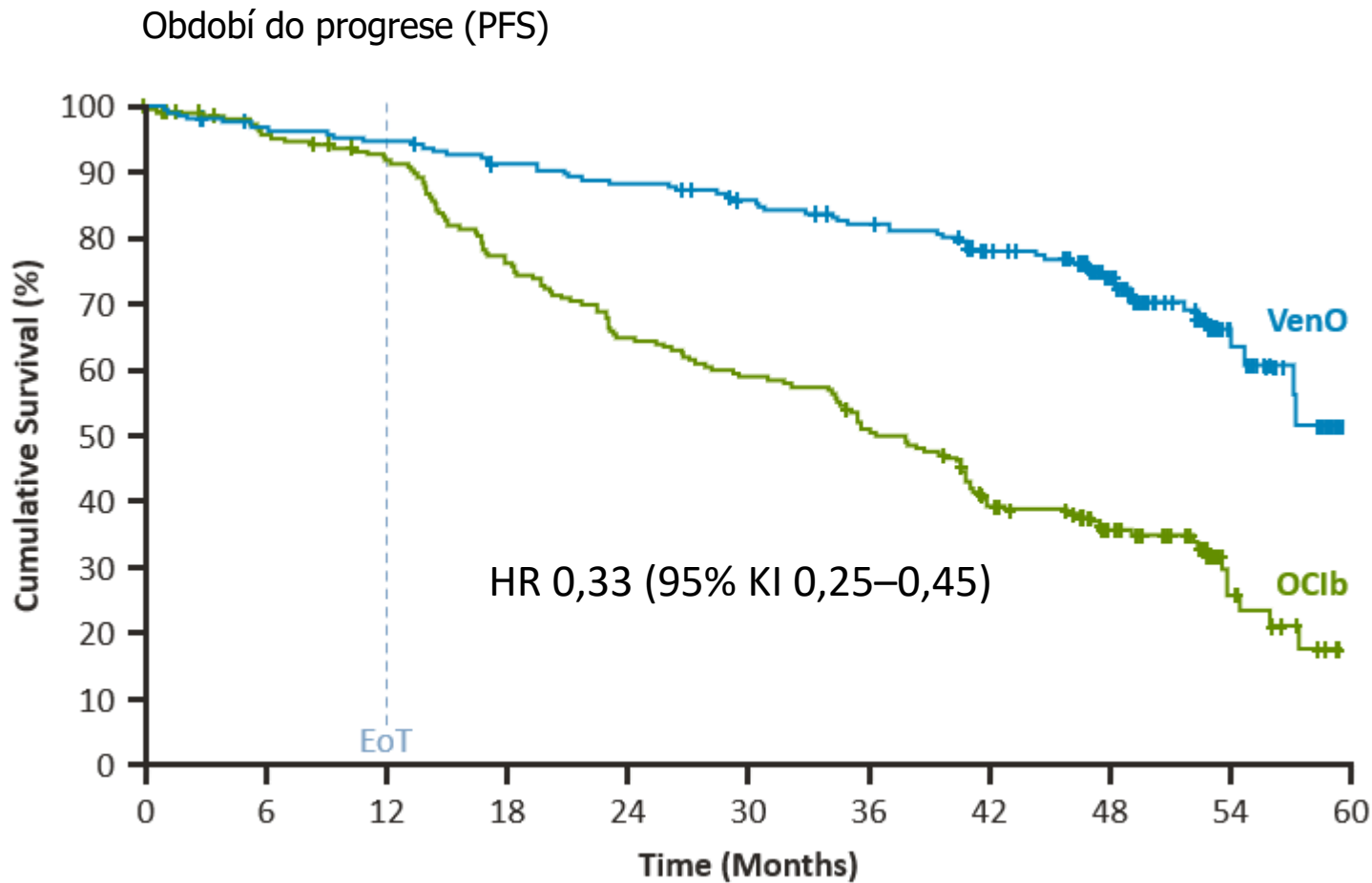
- PFS – hodnocená investigátorem

## Klíčové sekundární cíle (ITT populace):

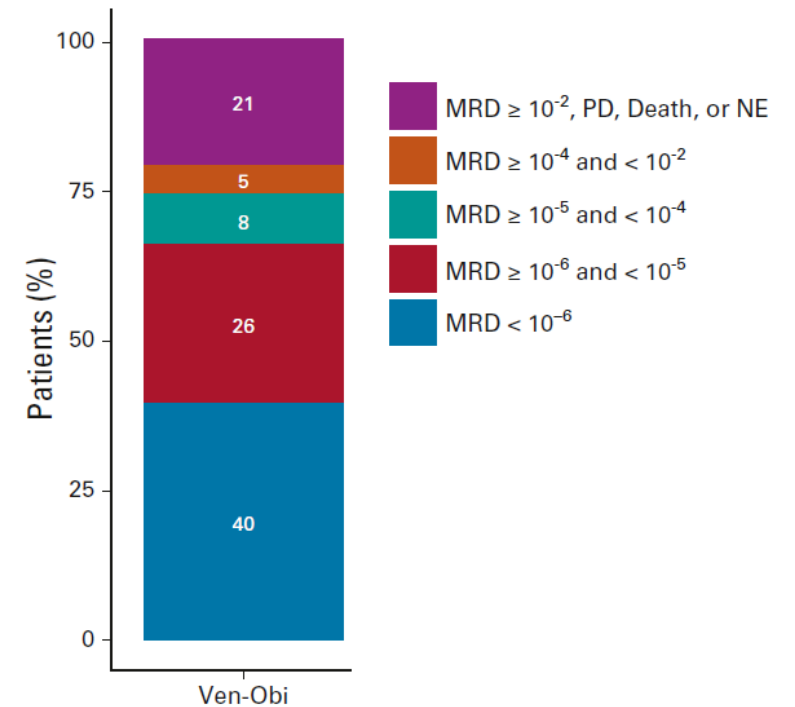
- PFS – hodnocená IRC
- ORR a CR 3 měsíce po EoT
- MRN (periferní krev i kostní dřeň) 3 měsíce po EoT
- OS

# CLL14: VenG vs. G-CLB

Nemocní s komorbiditami (CIRS > 6 nebo CrCl < 70 ml/min) (N = 432)

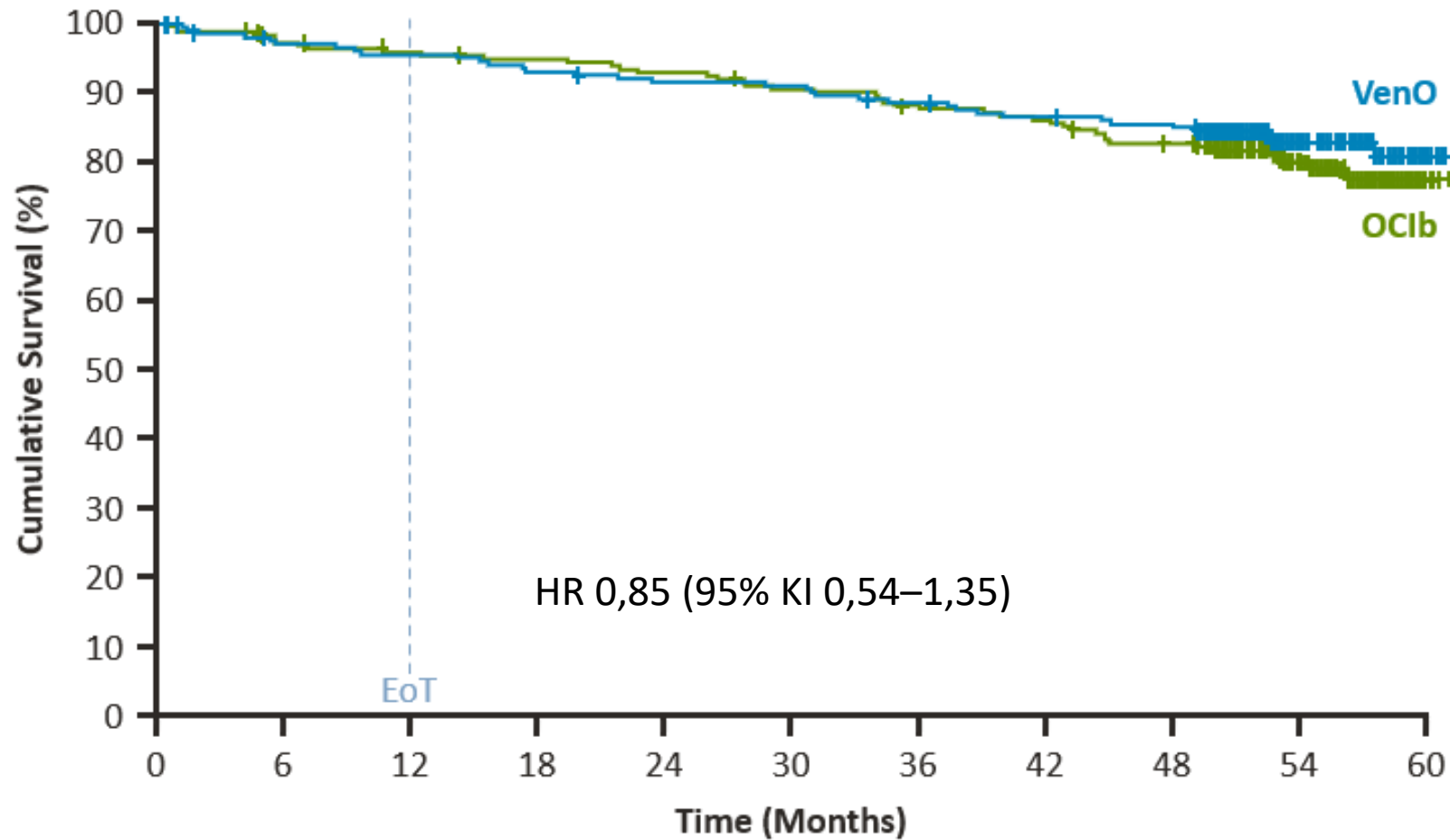


**VenG:** nedetekovatelná  
MRN 76 % (EOT)

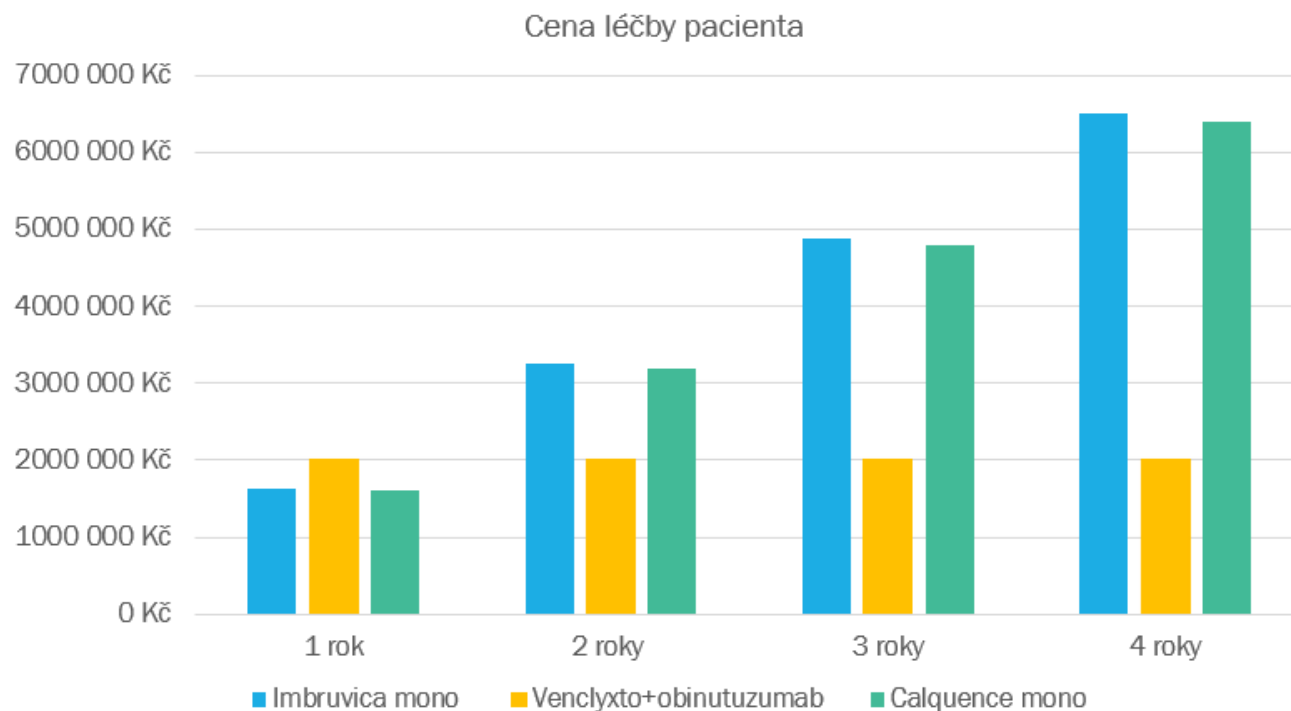




# CLL14: celkové přežití



# Kumulativní náklady na léčbu ibrutinibem, venetoklaxen a akalabrutinibem v 1. linii CLL



Kalkulováno v cenách hrazených ZP

Cena léčby 1-4 roky

do kalkulace jsou započteny pouze náklady na uvedená léčiva

# Průběh léčby VenG

## **listopad 2021**

infuzní reakce 2. stupně při první aplikaci obinutuzumabu

- hyposaturace
- zimnice
- cefalea

trombocytopenie 2. stupně

## **první 3 týdny léčby**

úprava počtu leukocytů a trombocytů

snížení rizika TLS před léčbou venetoklaxem  
(střední riziko → nízké riziko)

# VenG

průběh léčby po přidání venetoklaxu

**bez projevů syndromu z nádorového rozpadu**

**neutropenie 3. stupně**

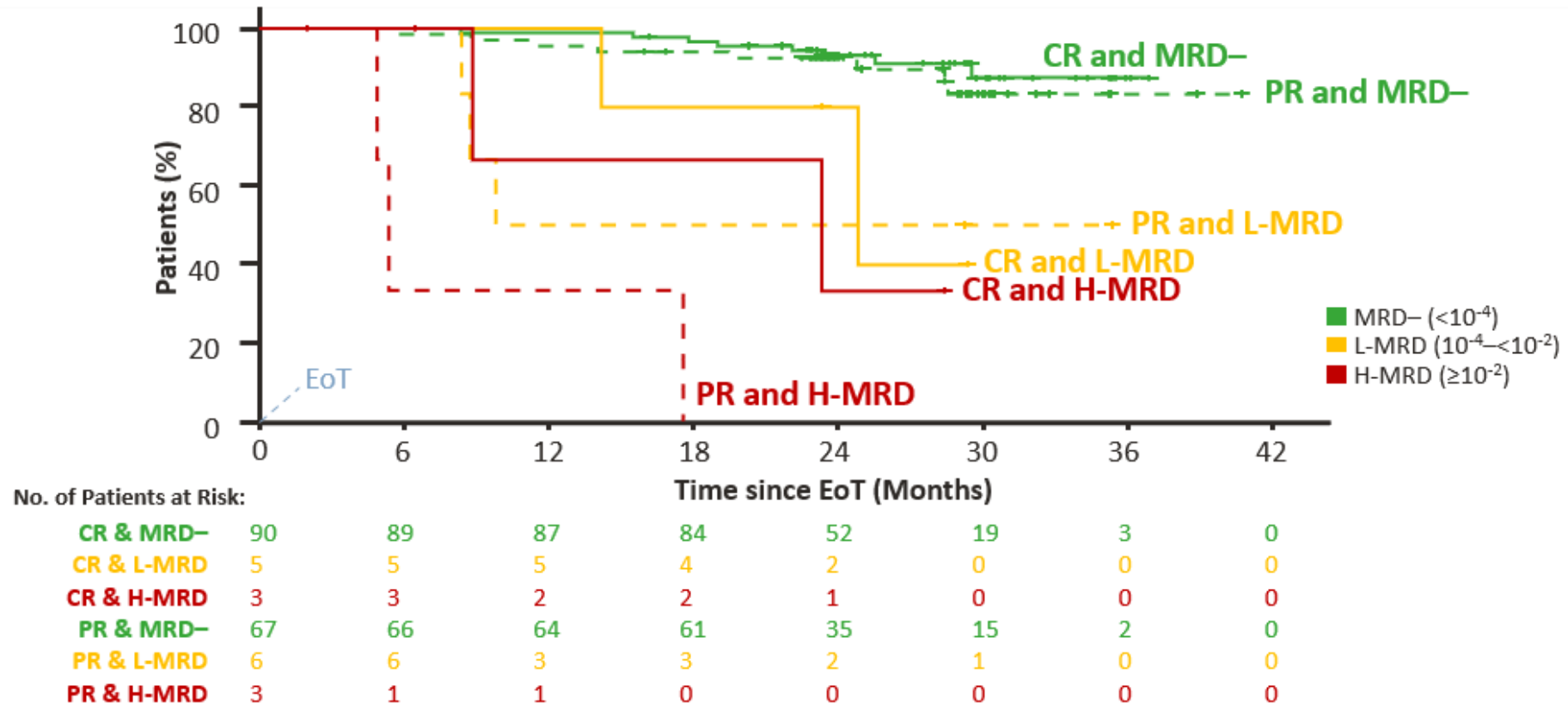
- bez nutnosti redukce dávky
- bez infekčních komplikací
- podpora G-CSF

**velmi příznivý efekt terapie**

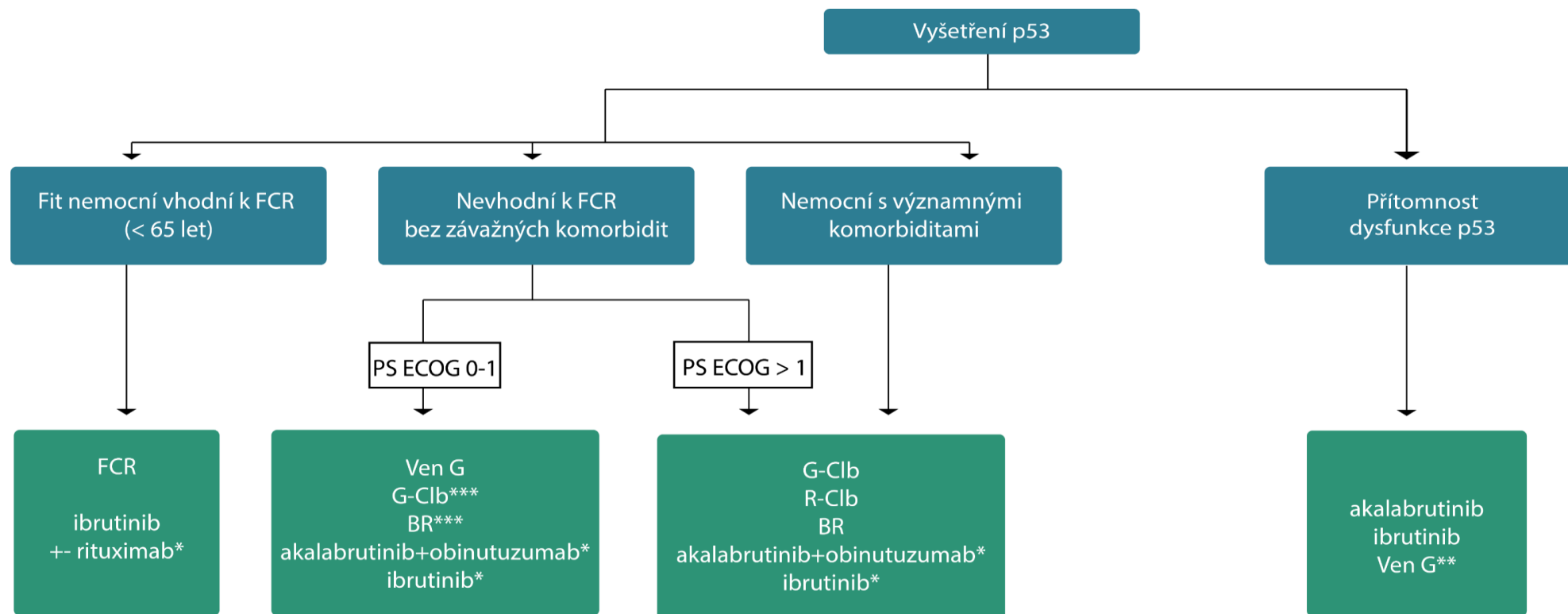
- dosaženo nedetekovatelné MRN v obvodové krvi!
- regrese lymfadenopatie a splenomegalie

# CLL14 – význam MRN

Období do progrese dle klinické odpovědi a hladiny MRN



# Hlavní možnosti léčby CLL v 1. linii v ČR



\* nejsou stanoveny úhradové podmínky v ČR

\*\* pouze pro nemocné s PS ECOG 0-1

\*\*\* pouze pro nemocné s příznivým profilem prediktivních ukazatelů (IGHV mutované, TP53 nemutované, bez del(11q)

# Závěry

- v posledním desetiletí došlo k nevídanému rozvoji léčebných možností CLL
- „chemo-free“ režimy hrají klíčovou roli v terapii CLL
- **dostupnost cílených léků zlepšila prognózu** zejména u podskupiny nemocných s nepříznivými prognostickými ukazateli – mutace *TP53*, nemutované IGHV, del(11q)
- kazuistické sdělení dokládá **příznivý efekt terapie obinutuzumab + venetoklax (VenG)** u nemocné s CLL

## GAZYVARO – Zkrácená informace o přípravku

**Účinná látka:** obinutuzumab. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/14/937/001. **Indikace:** Přípravek GAZYVARO je v kombinaci s chlorambucilem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Přípravek Gazyvaro v kombinaci s chemoterapií následovanou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro u pacientů, kteří dosáhli odpovědi, je indikován k léčbě pacientů s dosud neléčeným pokročilým folikulárním lymfomem (FL). Přípravek GAZYVARO v kombinaci s bendamustinem následovaný udržovací léčbou přípravkem GAZYVARO je indikován k léčbě pacientů s FL, kteří neodpověděli na léčbu nebo u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu léčby nebo do 6 měsíců po léčbě rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab. **Dávkování a způsob podání:** U pacientů s velkou nádorovou masou a/nebo s vysokým počtem cirkulujících lymfocytů a/nebo poruchou funkce ledvin je třeba zvážit riziko TLS a má být podána profylaxe. Premedikace kortikosteroidy je doporučována u pacientů s FL a povinná u pacientů s CLL v prvním cyklu. Je třeba po dobu 12 hodin před podáním a v průběhu každé infuze přípravku Gazyvaro a po dobu první hodiny po jejím podání nepodávat antihypertenzní léčbu. U pacientů s FL v cyklu 1 se infuze přípravku Gazyvaro podává standardní rychlostí (50mg/hod). Pokud se u pacientů během cyklu 1 nevykly žádné reakce související s infuzí (IRR) stupně  $\geq 3$ , lze přípravek Gazyvaro od cyklu 2 podávat krátkodobou (přibližně 90minutovou) infuzí. Blíže viz. platný Souhrn informací o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Významné interakce: Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí, i když omezené podstudie lékových interakcí byly provedeny u přípravku GAZYVARO s bendamustinem, CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), FC (fludarabin, cyklofosamid) a chlorambucilem. Riziko vzniku interakcí s jinými současně užívanými léčivy nelze vyloučit. Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky: Infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močových cest, infekce močových cest, pneumonie, infekce herpes zoster, nazofaryngitida, perorální herpes simplex, rýma, faryngitida, plicní infekce, chřipka, spinocelulární karcinom kůže, bazocelulární karcinom, neutropenie, trombocytopenie, anémie, leukopenie, febrilní neutropenie, syndrom nádorového rozpadu, hyperurikémie, hypokalémie, insomnie, deprese, úzkost, bolest hlavy, fibrilace síní, srdeční selhání, hypertenze, kašel, otok nosní sliznice, orofaryngeální bolest, průjem, zácpa, dyspepsie, hemoroidy, gastrointestinální perforace, alopecie, pruritus, ekzém, artralgie, bolest zad, bolest končetiny, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest kostí, dysurie, močová inkontinence, pyrexie, astenie, únava, bolest na hrudi, pokles počtu bílých krvinek, pokles neutrofilů, nárůst tělesné hmotnosti, reakce související s infuzí. **Upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Gazyvaro byly hlášeny hypersenzitivní reakce s okamžitým nástupem (např. anafylaxe) a se zpožděným nástupem (např. sérová nemoc). Příznaky hypersenzitivity se mohou vyskytnout po předchozí expozici a velmi vzácně při první infuzi. Pokud je podezření na hypersenzitivní reakci v průběhu infuze nebo po ní, musí být infuze zastavena a léčba trvale ukončena. Reakce související s infuzí (IRR) jsou nejčastěji pozorovány převážně v průběhu první infuze a podání přípravku GAZYVARO je třeba pečlivě sledovat. Pacientům nesmí být podána další infuze přípravku, pokud se u nich objeví: akutní život ohrožující respirační příznaky, IRR stupně 4 (tj. život ohrožující) nebo druhý výskyt ITT stupně 3. U pacientů léčených přípravkem GAZYVARO byla hlášena anafylaxe, která může být obtížně odlišitelná od IRR – v případě hypersenzitivity

musí být infuze zastavena a léčba trvale ukončena. Pacienty léčené přípravkem GAZYVARO je nutno pečlivě monitorovat z důvodu možného výskytu závažných, nebo život ohrožujících komplikací: neutropenie, včetně febrilní neutropenie, trombocytopenie a akutní trombocytopenie (do 24 hodin po podání infuze), abnormality koagulace včetně diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), v případě zhoršení preexistujícího kardiálního onemocnění, akutní infekce, reaktivace hepatitidy B vedoucí až k fulminantní hepatitidě a jaternímu selhání, progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je potřeba přijmout náležitá opatření. Vakcinace léčených pacientů živými nebo oslabenými virovými očkovacími látkami se nedoporučuje a má být odložena až do úpravy počtu B-lymfocytů. Vzhledem k možné depleci B-lymfocytů u dětí matek, které byly vystaveny přípravku Gazyvaro v průběhu těhotenství, mají být kojenci monitorováni s ohledem na depleci B-lymfocytů a vakcinace živými virovými očkovacími látkami má být odložena až do úpravy počtu B-lymfocytů. **Dostupná balení:** GAZYVARO 1 000 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem.

**Datum registrace:** 23.7.2014. **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 1.9.2022.

**Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na <https://www.roche.cz/cs/produkty-vpois.html>**

**Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz [www.SUKL.cz](http://www.SUKL.cz). Další informace o přípravku získáte ze Souhrnu údajů o přípravku Gazyvaro nebo na adrese ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, Tel: +420 220 282 111. Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků: [czech\\_republic.pa\\_susar@roche.com](mailto:czech_republic.pa_susar@roche.com). Podrobné informace o tomto přípravku jsou zveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.**