

Časově omezená léčba akalabrutinibem, venetoklaxem a obinutuzumabem v první linii u CLL dosud neléčených pacientů

Prosinec 2021

Podle výsledků studie II. fáze publikovaných v časopise *The Lancet Oncology* prokázala časově omezená trojkombinační léčba v první linii zahrnující akalabrutinib, venetoklax a obinutuzumab příznivou aktivitu a snášenlivost u pacientů s chronickou lymfocytární leukemií (CLL).

Časově omezený léčebný režim byl vysoce účinný u pacientů s různými genetickými rizikovými markery a zdravotními komorbiditami, což naznačuje, že tento přístup by mohl mít slibný klinický význam pro širokou populaci pacientů s CLL, uvedl pro *ASH Clinical News* hlavní autor studie **doktor Matthew Davids** z Dana-Farber Cancer Institute v Bostonu.

Výzkumníci analyzovali 37 pacientů s CLL nebo lymfocytárním lymfomem z malých lymfocytů ze dvou akademických nemocnic, kteří byli dosud neléčeni. Pacienti byli převážně muži (73 %) a běloši jiného než hispánského původu (89 %). Průměrný věk populace pacientů byl 63 let. Na začátku léčby mělo přibližně 46 % a 54 % pacientů skóre 0 a 1 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Medián počtu krevních destiček byl $142 \times 10^9/l$.

Různé cytogenetické profily v této populaci byly následující:

- delece 17p (del17p; 27 %)
- delece 11q (35 %)
- trizomie 12 (14 %)
- delece 13q (49 %)
- delece 6q (5 %)
- komplexní karyotyp (19 %)

Většina pacientů (73 %) měla nemutovaný gen pro variabilní těžký řetězec imunoglobulinu (IGHV). Z hlediska vysoce rizikových znaků mělo přibližně 27 % pacientů mutaci *TP53* i del17p, zatímco 19 % mělo mutaci *NOTCH1*.

Během cyklu 1 se léčba skládala z perorálního akalabrutinibu v dávce 100 mg dvakrát denně jako monoterapie. Po prvním cyklu byl akalabrutinib kombinován s intravenózním obinutuzumabem (100 mg 1. den 2. cyklu, 900 mg 2. den, 1 000 mg 8. den a 1 000 mg 15. den, následně 1 000 mg 1. den 3.-7. cyklu), celkem šest cyklů. Na začátku 4. cyklu přidali výzkumníci denně perorální venetoklax se zrychleným náběhem z 20 mg (1. den) na 400 mg (22. den); v této dávce se pokračovalo i poté.

Léčba byla podávána v 28denních cyklech. Pacienti nadále užívali dvakrát denně akalabrutinib 100 mg a jednou denně venetoklax 400 mg až do 1. dne 16. cyklu nebo 25. cyklu. Pacienti, u nichž nebyla v kostní dřeni zjištěna měřitelná reziduální nemoc (MRD),

mohli léčbu ukončit na začátku 16. cyklu, pokud bylo jejich onemocnění rovněž v kompletní remisi, nebo na začátku 25. cyklu, pokud bylo jejich onemocnění alespoň v částečné remisi.

Primárním cílem studie byla kompletní remise s nedetekovatelnou MRD v kostní dřeni. Zkoušející definovali tento cíl jako < 1 CLL buňku na 10 000 leukocytů, což bylo měřeno 1. den 16. cyklu. Do analýz bezpečnosti a aktivity byli zahrnuti také všichni pacienti, kteří obdrželi alespoň jednu dávku jakéhokoli zkoumaného léčiva.

Medián sledování byl 27,6 měsíce (mezikvartilové rozpětí = 25,1-28,2 měsíce). V 1. den 16. cyklu naplňovalo 38 % pacientů (n=14) kritéria pro primární cílový ukazatel kompletní remise s nedetekovatelnou MRD v kostní dřeni, což je nárůst oproti 14 % zaznamenaným na začátku 8. cyklu. Na začátku 25. cyklu zůstala míra kompletní odezvy (CR) 38 %. Celkem pět pacientů s CR s nedetekovatelnou MRD na začátku 8. cyklu mělo nemutované onemocnění IGHV, přičemž jeden z těchto pacientů měl také CLL s aberantním *TP53*.

Nejčastějším hematologickým nežádoucím účinkem 3. nebo 4. stupně byla neutropenie (43 %), zatímco nejčastějšími nehematologickými nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně byla hyperglykémie (8 %) a hypofosfatemie (8 %). Až u 24 % pacientů (n=9) se vyskytly závažné nežádoucí účinky, včetně neutropenie (8 %). V této kohortě nebylo hlášeno žádné úmrtí.

Dr. Davids uvedl, že vzhledem k tomu, že analýza byla zaměřena na skupinu 37 pacientů bez jakéhokoli omezení podle genetických rizikových markerů, výzkumníci od té doby otevřeli novou skupinu 35 pacientů omezenou na pacienty s del17p nebo mutací *TP53*, aby dále zkoumali aktivitu AVO (akalabrutinib, venetoklax a obinutuzumab) jako léčby u vysoce rizikových pacientů.

Vzhledem k tomu, že ve studii chybělo srovnávací rameno, dr. Davids a jeho kolegové nemohli porovnat AVO se standardní léčbou v první linii u CLL. V současné době probíhá studie fáze III CL-311, která zkoumá AVO oproti AV a chemoimunoterapii u této skupiny pacientů.

Dr. Davids také poznamenal, že se v současné době podílí na přípravě nové studie fáze III MAJIC, která bude zahájena na začátku roku 2022 a která bude porovnávat AV řízenou MRD s VO řízenou MRD. "Doufáme, že [tato studie] pomůže definovat optimální časově omezený kombinovaný režim s novými látkami pro léčbu CLL v první linii," řekl.

Autoři studie uvádějí vztahy se společností AstraZeneca, která studii financovala.

Reference

Davids MS, Lampson BL, Tyekucheva S, et al. Akalabrutinib, venetoklax a obinutuzumab jako léčba první linie chronické lymfocytární leukemie: Jednoramenná otevřená studie fáze 2. *Lancet Oncol.* 2021;22(10):1391-1402.

V této studii jsou akalabrutinib a obinutuzumab nasazeny jako první (postupně), aby se "odboural" a minimalizovalo riziko syndromu lýzy nádoru. Venetoklax se začíná podávat ve 4. cyklu s rychlejším náběhem než u komerčně schválených přípravků, aniž by se zvýšil profil toxicity. Tento režim byl u účastníků studie shledán bezpečným a účinným. Ačkoli je průměrný věk 63 let nižší, než je obvyklé u onemocnění, které častěji postihuje lidi v sedmém desetiletí života, mnoho pacientů mělo vysoce rizikové onemocnění.

Jedná se o studii založenou na MRD ve dvou různých časových bodech (na začátku cyklů 16 a 25). Celková míra odezvy byla 100 %, přičemž nejlepší CR byla zaznamenána ve 46 %. Třicet osm procent pacientů dosáhlo CR s nedetekovatelnou MRD na začátku 16. cyklu (primární koncový bod) a 86 % všech pacientů dosáhlo nedetekovatelné MRD (1:10 000) v kostní dřeni jako nejlepší odezvy bez ohledu na stav mutace TP53 a IGHV. Po více než dvou letech sledování nedošlo u žádného pacienta ke klinické progresi ani k úmrtí. Všichni pacienti dostali antibiotickou a antivirovou profylaxi. Nebyly hlášeny žádné případy neutropenické horečky a pouze jednou se vyskytl zápal plic 3. stupně, který odezněl po podání perorálních antibiotik.

Ačkoli primární cílový ukazatel této studie (míra CR s nedetekovatelnou MRD v kostní dřeni) nedosáhl předem stanoveného cíle 60 %, výsledky jsou slibné. Tato zjištění představují důkaz konceptu, že tento režim je bezpečný a dobře snášený u mladší populace pacientů bez ohledu na přítomnost vysoce rizikového onemocnění. V současné době není jasné, zda je k dosažení těchto hlubokých remisí nutná kombinace tripletu, nebo zda postačí použití dubletu. K zodpovězení této otázky jsou nutné randomizované studie. Je zapotřebí delšího sledování, aby bylo možné určit míru relapsu, zda je po léčbě pozorován nový signál a zda pacienti budou reagovat na opětovné podání některého z již použitých léků.

Jacqueline C. Barrientos, MD

Zuckerova lékařská fakulta Hofstra/Northwell