

# Akalabrutinib, nový inhibítor Brutonovej kinázy v prvolíniovej liečbe CLL

MUDr. Zuzana Sninská, PhD., prof. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Aj keď chronická lymfocytová leukémia (CLL) zostáva nevyliciteľným ochorením, čoraz viac možností liečby prináša pacientom klinické výhody s dlhším trvaním odpovede a menšou toxicitou bežne pozorovanou pri konvenčných chemoterapeutikách. Liečba CLL, ktorá prešla rôznymi etapami od chemoterapie cez chemoimunoterapiu (CIT) až po súčasnú cieleňú liečbu, odzrkadľuje jeden z veľkých úspechov v súčasnej medicíne. Príchod cieleňých liekov spolu s vývojom monoklonálnych protilátok umožnil pacientom s CLL dosiahnuť hlbšiu remisiu a zmenil súčasné terapeutické postupy i ciele liečby, čo viedlo k výraznému zlepšeniu kvality a dĺžky života pacientov s CLL.

Na terapiu v prvej línii CLL sú k dispozícii rozdielne liečebné stratégie. Rôzne biologické a genetické markery majú svoj prognostický význam. Del (17p), mutácia TP53, ako aj nemutovaný IGHV predpovedajú agresívny priebeh ochorenia, rezistenciu na CIT a kratší čas do progresie. Títo pacienti by mali byť indikovaní v prvej línii na kontinuálnu liečbu inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) akalabrutinibom alebo ibrutinibom až do progresie ochorenia alebo na časovo obmedzenú liečbu v kombinácii venetoklaxu a obinutuzumabu. Výber liečby závisí okrem spomínaných rizikových faktorov aj od veku, výkonnostného stavu, komorbidít, chronickej medicíny, preferencie, génového profilu.

Brutonova tyrozínkináza je esenciálna kináza v signálnej dráhe B-bunkového receptora (BCR) a hnacou silou pre CLL a iné B-bunkové malignity. Prvý inhibítor BTK, ibrutinib, sa klinicky používa na liečbu CLL, lymfómu z plášťových buniek a Waldenströmovej makroglobulinémie. Má však nežiaduce účinky, ako sú krvácanie, vyrážka a fibrilácia predsiení. Príčina zvýšenej incidencie kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov pri liečbe ibrutinibom nie je jasná, môže však súvisieť s tým, že ibrutinib sa pri nízkych koncentráciách ireverzibilne viaže aj na kinázu Src a niekoľko ďalších kináz. Preto sa skúmal selektívnejšie inhibítory BTK. Akalabrutinib, nový ireverzibilný BTK inhibítor druhej generácie, sa ukázal účinnejší a selektívnejší pre BTK kinázu ako ibrutinib. Významne zlepšil prežívanie bez progresie ochorenia v porovnaní s CIT, čím poskytol možnosť liečby bez chemoterapie s prijateľným profilom vedľajších účinkov. Akalabrutinib predstavuje na Slovensku novú možnosť liečby u pacientov s doteraz neliečenou symptomatickou CLL.

**Kľúčové slová:** akalabrutinib, chronická lymfocytová leukémia, Brutonova tyrozínkináza

## Acalabrutinib, a new Bruton's tyrosine kinase inhibitor in first line CLL treatment

Although CLL remains an incurable disease, more and more treatment options are bringing clinical benefits to patients with longer duration of response and less toxicity commonly seen with conventional chemotherapeutics. The treatment of CLL, which has gone through various stages from chemotherapy to chemoimmunotherapy (CIT) to the current targeted therapy, reflects one of the great achievements in current medicine. The access of targeted drugs, along with the development of monoclonal antibodies, has enabled CLL patients to achieve deeper remissions and changed current therapeutic approaches and treatment goals, leading to significant improvements in the quality and length of life of CLL patients.

Different treatment strategies are available for the first-line treatment of CLL. Various biological and genetic markers have their prognostic value. Del (17p), TP53 mutation, as well as unmutated IGHV predict aggressive disease course, resistance to CIT, and shorter time to progression. These patients should be indicated for first-line treatment for continuous treatment with Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors acalabrutinib or ibrutinib until disease progression or fix-duration treatment with a combination of venetoclax and obinutuzumab. The choice of treatment depends, beyond of the mentioned risk factors, on age, performance status, comorbidities, chronic medication, preference, gene profile.

Bruton's tyrosine kinase is an essential kinase in the B cell receptor (BCR) signaling pathway and a driver of CLL and other B cell malignancies. The first BTK inhibitor, ibrutinib, is used to treat CLL, mantle cell lymphoma, and Waldenström's macroglobulinemia. However, it has adverse effects such as bleeding, rash, and atrial fibrillation. The reason for the increased incidence of cardiovascular adverse events with ibrutinib treatment is not clear, but it may be related to the fact that ibrutinib at low concentrations also irreversibly binds to Src kinase and several other kinases. Therefore, more selective BTK inhibitors were investigated. Acalabrutinib, a new second-generation irreversible BTK inhibitor, has been shown to be more effective and selective for BTK kinase than ibrutinib. It significantly improved progression-free survival compared to CIT, providing a chemotherapy-free treatment option with an acceptable side-effect profile. Acalabrutinib represents a new treatment option in Slovakia for patients with previously untreated symptomatic CLL.

**Key words:** acalabrutinib, chronic lymphocytic leukemia, Bruton's tyrosine kinase

Onkológia (Bratisl.), 2023;18(2):138-142

## Úvod

Chronická B-lymfocytová leukémia (CLL) patrí do širokej skupiny lymfómov z B-buniek, teda medzi lymfoproliferatívne neoplázie. V našej populácii je to najčastejšie leukemické ochorenie

(tvorí až 25 % všetkých leukémií) s incidenciou 3 – 4/100 000 obyvateľov ročne. S vekom jeho incidencia stúpa a vo vekovej kategórii nad 70 rokov je už výrazne vyššia – až 50/100 000 obyvateľov na rok (1).

Liečba chronickej lymfocytovej leukémie sa v poslednom období zmenila úplne od základov. Po paliatívnej liečbe chlorambucilom sa v liečbe uplatnil fludarabín, ktorý v kombinácii s cyklofosamidom dostal výrazný podiel pacientov aj

do kompletých remisií, avšak bez vplyvu na celkové prežívanie. Úspešnejšia bola aj kombinovaná liečba fludarabínu a cyklofosfamidu s monoklonálnou protilátkou anti-CD20 rituximabom. Pri tejto kombinovanej chemoimunoterapii (CIT) sa darilo dosiahnuť ešte vyšší podiel kompletých remisií vrátane molekulových, avšak nie u všetkých pacientov. Prognosticky nepriazniví sú pacienti s del 11q23 a najmä s del 17p13, kedy ide o poruchu TP53 – tumor supresorového génu, ktorá sa spája s rezistenciou na cytostatickú liečbu. Nepriaznivým prognostickým faktorom je aj nemutovaný stav génu pre variabilnú oblasť ťažkých reťazcov imunoglobulínov (IGHV). V tejto skupine pacientov sa síce môže podať dosiahnuť liečbou FCR kompletnú remisiu, avšak ich trvanie je len krátke. U starších pacientov je často potrebné dávky cytostatik redukovať, prípadne použiť bendamustín, ktorý je menej toxický ako kombinácia FC. U starších pacientov nad 70 rokov s výraznými komorbiditami však nie je možné podať ani kombináciu bendamustín + rituximab (2, 3).

Intenzívna chemoimunoterapia u chorých s nepriaznivou prognózou prináša len paliatívny a dočasný efekt pri zaťažení organizmu významnou toxicitou. Preto v ére dostupnosti necytostatických liekov sú indikované inhibítory signálnych dráh ako ibrutinib (IBR)

alebo akalabrutinib (AKA), inhibítory Brutonovej kinázy, idelalisib (IDE), inhibítor fosfatidylinositol-3-kinázy p110-δ (PI3Kδ), ako aj ich novšie deriváty, inhibítor bcl2 signálnej dráhy venetoklax (VEN), a to samotné, v kombinácii medzi sebou alebo s inovatívnymi monoklonálnymi protilátkami (2, 3).

### Liečba CLL v 1. línii

Štandardným postupom u pacientov s asymptomatickým ochorením je stále stratégia watch and wait. Terapiu vyžadujú iba pacienti s pokročilým štádiom ochorenia (Rai III, IV, Binet C) alebo so symptomatickým ochorením: B-symptómy, progredujúca splenomegália, progredujúca lymfocytóza > 50 % za dva mesiace, čas do zdvojnásobenia počtu lymfocytov < 6 mesiacov, výskyt autoimunitnej hemolytickej anémie (AIHA) a imunitnej trombocytopenie (ITP) alebo progresívne zlyhávanie kostnej drene (2, 3).

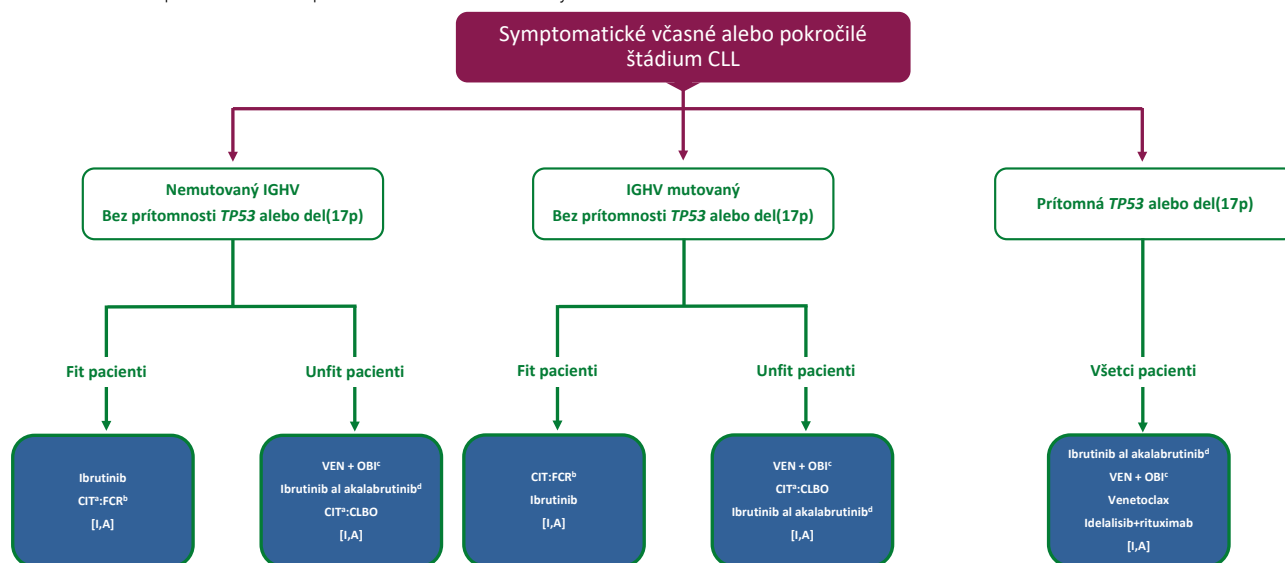
Na terapiu v prvej línii CLL sú k dispozícii rozdielne liečebné stratégie.

Rôzne biologické a genetické markery majú svoj prognostický význam. Del (17p), mutácia TP53, ako aj nemutovaný IGHV predpovedajú rezistenciu na CIT a kratší čas do progresie. Ich vyšetrenie je nevyhnutné na rozhodnutie medzi CIT a cieľenou liečbou. CIT podľa schémy FCR (fludarabín, cyklofosamid,

rituximab), príp. BR (bendamustín, rituximab – pacienti vo veku > 65 rokov z dôvodu zvýšenej miery infekcií a sekundárnych neoplázií pri použití FCR), možno v súčasnosti považovať za vhodnú prvolíniovú voľbu len pre fit pacientov a s mutovaným stavom IGHV. Pri výbere prvolíniovej liečby sa orientujeme podľa ESMO odporúčaní z roku 2020, ktoré sú znázornené v schéme (4).

Všetci ostatní pacienti s prítomnosťou nemutovaného IGHV statusu a prítomnosťou del(17p) či mutácií TP53, ktoré predpovedajú agresívny priebeh ochorenia s výrazne skráteným prežívaním a nedostatočným liečebným efektom CIT, by mali byť indikovaní v prvej línii na kontinuálnu liečbu inhibítormi Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) až do progresie ochorenia alebo na časovo obmedzenú liečbu v kombinácii venetoklaxu a obinutuzumabu (schéma). Výber liečby závisí okrem spomínaných rizikových faktorov aj od veku, výkonnostného stavu, komorbidít, chronickej medicíny, preferencie, génového profilu a odpovede na predchádzajúcu liečbu. Liečba venetoklaxom a obinutuzumabom je síce časovo obmedzená, do úvahy však treba brať aj profil vedľajších účinkov (porucha funkcie obličiek, tumor lysis syndróm). Akalabrutinib a ibrutinib sú ireverzibilné inhibítory BTK, čo vedie k indukcií apoptózy leukemických CLL

**Schéma.** ESMO odporúčania 2020 pre liečbu CLL 1. línii liečby10



Prvá línia CLL.

Poradie odporúčaných liečebných postupov pre každú podskupinu je založené na názore odborníkov, ktorí považujú časovo ohraničenú liečbu za prínosnejšiu v prípade dvoch rôznych možností liečby pri porovnateľnej existencii dôkazov, al, alebo; BR, bendamustín plus rituximab; CIT, chemoimunoterapia; CLBO, chlorambucil plus obinutuzumab; CLL, chronická lymfocytová leukémia; FCR, fludarabín, cyklofosamid a rituximab; IGHV, mutačný status génu pre ťažký reťazec imunoglobulínov; OBI, obinutuzumab; VEN, venetoklax,

<sup>a</sup> CIT ako alternatívna liečba, iba ak sú dôvody proti cieľenej terapii alebo v prípade jej nedostupnosti.

<sup>b</sup> BR možno alternatívne zvoliť u pacientov starších ako 65 rokov.

<sup>c</sup> V prípade dostupnosti.

<sup>d</sup> V prípade schválenej a dostupnej liečby.

Upravené z Eichhorst, T et al ESMO Guidelines Committee, Ann Oncol 2020;

Eichhorst, T, Robak, E, Montserrat, P, Ghia, C, U, Niemann, A, P, Kater, M, Gregor, F, Cymbalista, C, Buske, P, Hillmen, M, Hallek & U, Mey, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Ann Oncol 2020; epub ahead of printing Eichhorst B et al, Ann Oncol 2021 Jan;32(1):23-33

buniek. Podávajú sa v perorálnej forme, sú dobre tolerované a v prípade potreby sa môžu kombinovať s cytostatikami, ako aj s monoklonálnymi protilátkami (2, 3, 4).

Ibrutinib (IBR) je vysokoúčinný liek u pacientov s B-CLL vrátane pacientov s vysokým cytogenetickým a mutačným rizikom. Niektorí pacienti ho nemôžu užívať pre kontraindikácie, najmä kardiovaskulárne. U mnohých pacientov úspešne liečených ibrutinibom sa aj napriek dobrej účinnosti môžu počas liečby objaviť pridružené ochorenia, ktoré vedú k jeho prerušeniu alebo až ukončeniu liečby. Typická je fibrilácia predsieni, potreba duálnej antikoagulačnej liečby, ktorá by pri súčasnom podávaní ibrutinibu bola rizikom. Hľadajú sa teda molekuly, ktoré by mohli mať nižší výskyt nežiaducich účinkov i menej kontraindikácií pri zachovaní protinádorového účinku. Jedným z takýchto nových liekov je ďalší derivát Brutonovej kinázy – akalabrutinib (AKA). Jeho efektívitu dokumentujú viaceré klinické štúdie fázy III, ktoré demonštrovali u nepredliečených pacientov s CLL predĺženie prežívania bez progresie ochorenia (PFS) pri liečbe akalabrutinibom oproti chemoterapii (ELEVATE-TN) (5, 6, 7), ako aj u pacientov s relabujúcou alebo refraktérnou CLL v štúdiu ASCEND (8). Ďalšia klinická štúdia fázy III ELEVATE-RR (9, 10) preukázala non-inferioritu akalabrutinibu oproti ibrutinibu u predliečených pacientov s CLL, navyše s lepšou znášanlivosťou liečby. Vzhľadom na podmienky úhrady v zozname kategorizovaných liekov a údajom z priamej porovnávajúcej štúdie inhibítorov BTK sa budeme ďalej venovať výsledkom štúdií ELEVATE-TN a ELEVATE R/R.

### Klinická štúdia ELEVATE-TN

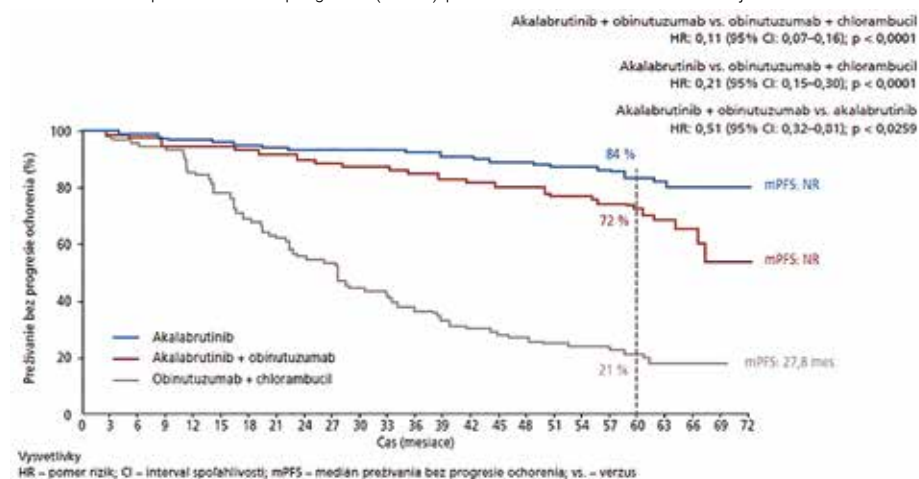
V klinickej štúdií ELEVATE-TN sa porovnávala kombinácia AKA + OBI (obinutuzumab) alebo AKA v monoterapii voči kontrolnému ramenu CLB (chlorambucil) + OBI (5, 6, 7). Primárnym cieľom štúdie bolo porovnanie PFS medzi ramenami AKA + OBI vs. OBI + CLB hodnotené nezávislou hodnotiacou komisiou (IRC) definované ako čas od randomizácie do progresie ochorenia hodnotené na základe kritérií iwCLL 2008. Sekundárnym cieľom bolo porovnanie PFS hodnotené IRC v ramenách AKA v monoterapii vs OBI + CLB.

**Tabuľka 1.** Základné charakteristiky pacientov v klinickej štúdií ELEVATE-TN

Charakteristika	AKA +OBI	Akalabrutinib	OBI + CLB
Vek, medián (rozsaň), roky	70,0 (41,0–88,0)	70,0 (44,0–87,0)	71,0 (46,0–91,0)
EGOG-PS 0-1, n (%)	169 (94,4)	165 (92,2)	167 (94,4)
Nemutovaný IGHV, n (%)	103 (57,5)	119 (66,5)	116 (65,5)
Mutácia TP53, n (%)	21 (11,7)	19 (10,6)	21 (11,9)
Čas od diagnózy, medián (rozsaň), mesiace	30,5 (0,4–284,5)	24,4 (0,4–242,6)	30,7 (0,3–247,0)

AKA – akalabrutinib, OBI – obinutuzumab, CLB – chlorambucil, ECOG-PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (výkonnostný stav), IGHV – immunoglobulinheavychainvariable

**Graf 1.** Medián prežívania bez progresie (mPFS) po 5 rokoch sledovania v klinickej štúdií ELEVATE-TN



Ďalšie sekundárne ciele hodnotené IRC, ako aj hlavným investigátorom boli PFS, pomer celkových odpovedí (ORR), čas do nasledujúcej liečby (TTNT), celkové prežívania (OS), nedetegovateľná minimálna reziduálna choroba (uMRD) a bezpečnosť.

Do štúdie bolo zaradených 535 pacientov bez predchádzajúcej liečby. Randomizovaní boli 1:1:1 na základe ECOG statusu, prítomnosti del(17p) a geografickej polohy do troch ramien: na liečbu AKA (100 mg 2-krát denne) v monoterapii alebo v kombinácii s OBI (až 6 cyklov), alebo na liečbu OBI v kombinácii s CLB (až 6 cyklov). Navyše pacienti progredujúci/relabujúci v kontrolnom ramene s CLB mohli prejsť do skupiny AKA v monoterapii a celkovo v štúdií do tohto ramena prešlo po potvrdení progresie ochorenia 72 (41%) pacientov. Hlavné charakteristiky pacientov uvádza tabuľka 1. Pri mediáne sledovania 58,2 mes. medián PFS nedosiahol ani v jednej zo skupín s AKA, zatiaľ čo v skupine CLB + OBI bol medián PFS 27,8 mesiaca (graf 1).

Prínos z hľadiska PFS v skupinách s AKA sa dosiahol vo všetkých podskupinách s vysokým rizikom: u pacientov s del(17p) a/alebo mutáciou TP53 nebol medián PFS dosiahnutý ani v jednej zo skupín s AKA, kým v skupine CLB + OBI

bol 17,5 mesiaca. U pacientov s nemutovaným IGHV sa medián PFS tiež v ramenách s AKA nedosiahol a predstavoval 22,2 mesiaca v skupine CLB + OBI. U pacientov s mutovaným IGHV nebol medián PFS dosiahnutý ani v jednom zo skúšaných ramien. Odhadované 60-mesačné celkové prežívania (overall survival, OS) bolo 90 % (AKA + OBI), 84 % (AKA) a 82 % (CLB + OBI), medián nebol dosiahnutý v žiadnom ramene (5, 6, 7).

V čase uzávierky pre predbežnú analýzu (Feb 8, 2019) prebiehajúca liečba bola u 142 (79,3 %) pacientov v AKA + OBI ramene a 142 (79,3 %) v AKA monoterapii. 137 (77,4 %) pacientov ukončilo 6 cyklov CLB + OBI a 163 (91 %) ukončilo 6 cyklov AKA + OBI. 55 (31%) zo 177 pacientov v ramene CLB + OBI vyžadovalo ďalšiu liečbu, pričom 45 (82 %) z 55 prešlo do ramena AKA v monoterapii. Napriek dlhšiemu trvaniu liečby v skupinách liečených akalabrutinibom nezistilo sa častejšie prerušenie liečby v dôsledku nežiaducich účinkov: 11,2 % v ramene AKA + OBI, 8,9 % v ramene AKA a 14,1 % v ramene CLB + OBI. Najčastejšie klinicky významné nežiaduce účinky sú uvedené v tabuľke 2.

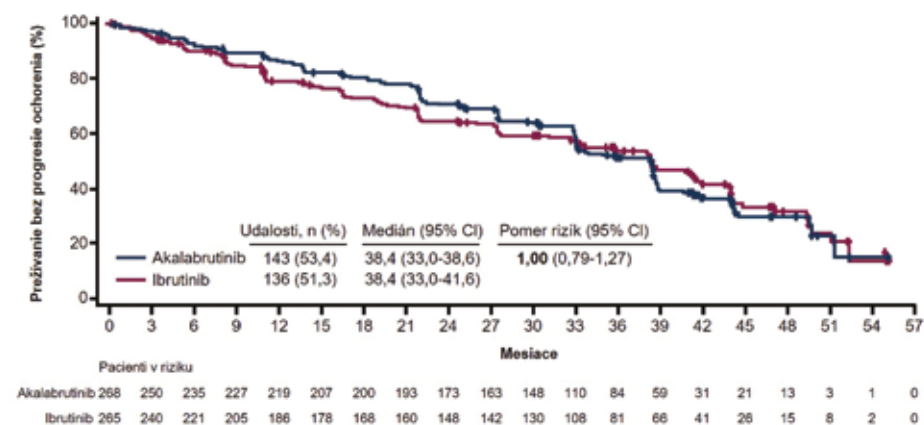
Akalabrutinib s obinutuzumabom alebo bez neho významne zlepšil prežívania bez progresie v porovnaní s che-

Tabuľka 2. Klinicky významné nežiaduce udalosti v štúdiu ELEVATE-TN3

	AKA + OBI (n = 178)		AKA (n = 179)		OBI + CLB (n = 169)	
	Všetky stupne	Stupeň ≥ 3	Všetky stupne	Stupeň ≥ 3	Všetky stupne	Stupeň ≥ 3
<b>KV udalosti, n (%)</b>	37 (20,8)	14 (7,9)	34 (19,0)	15 (8,4)	13 (7,7)	3 (1,8)
<b>Fibrilácia predsiení</b>	7 (3,9)	1 (0,6)	11 (6,1)	2 (1,1)	1 (0,6)	0
<b>Krvácanie</b>	84 (47,2)	5 (2,8)	75 (41,9)	5 (2,8)	20 (11,8)	0
<b>Závažné krvácanie</b>	7 (3,9)	5 (2,8)	7 (3,9)	5 (2,8)	2 (1,2)	0
<b>Hypertenzia</b>	14 (7,9)	6 (3,4)	13 (7,3)	5 (2,8)	7 (4,1)	6 (3,6)
<b>Infekcie</b>	134 (75,3)	42 (23,6)	132 (73,7)	29 (16,2)	75 (44,4)	14 (8,3)
<b>Sekund. prim. malignity</b>	28 (15,7)	13 (7,3)	24 (13,4)	5 (2,8)	7 (4,1)	3 (1,8)

AKA – akalabrutinib, OBI – obinutuzumab, CLB – chlorambucil, KV – kardiovaskulárne

Graf 2. Medián prežívania bez progresie (mPFS) v štúdiu ELEVATE-RR6



Tabuľka 3. Klinicky významné nežiaduce udalosti v klinickej štúdiu ELEVATE R/R6

Udalosť, n (%)	Všetky stupne		Stupeň ≥ 3	
	Akalabrutinib (n = 266)	Ibrutinib (n = 263)	Akalabrutinib (n = 266)	Ibrutinib (n = 263)
<b>KV udalosti</b>	64 (24,1)	79 (30,0)	23 (8,6)	25 (9,5)
Fibrilácia predsiení	25 (9,4)	42 (16,0)	13 (4,9)	10 (3,8)
Čas do vzniku mes., medián (rozsah)	28,8 (0,4–52,0)	16,0 (0,5–48,3)		
Vedúce k prerušeniu liečby	0	7 (16,7)		
Komorové arytmie	0	3 (1,1)	0	1 (0,4)
<b>Krvácaivé príhody</b>	101 (38,0)	135 (51,3)	10 (3,8)	12 (4,6)
<b>Hypertenzia</b>	25 (9,4)	61 (23,2)	11 (4,1)	24 (9,1)
<b>Infekcie</b>	208 (78,2)	214 (81,4)	82 (30,8)	79 (30,0)
<b>Pneumónia</b>	7 (2,6)	17 (6,5)	1 (0,4)	2 (0,8)
<b>Cytopénie</b>	108 (40,6)	78 (29,3)	113 (43)	94 (35,7)
Anémia	58 (21,8)	31 (11,7)	49 (18,6)	34 (12,9)
Neutropénia	62 (23,3)	58 (21,8)	68 (25,9)	63 (24)
Trombocytopenia	42 (15,8)	27 (10,2)	36 (13,7)	18 (6,8)
<b>Bolesť hlavy</b>	92 (34,6)	53 (20,2)	4 (1,5)	0
<b>Kašeľ</b>	77 (28,9)	56 (21,3)	2 (0,8)	1 (0,4)
<b>Hnačka</b>	92 (34,6)	121 (46,0)	3 (1,1)	13 (4,9)
<b>Artralgia</b>	42 (15,8)	60 (22,8)	0	2 (0,8)

KV – kardiovaskulárne

moimunoterapiou obinutuzumab-chlorambucil, čím poskytol možnosť liečby bez chemoterapie s prijateľným profilom vedľajších účinkov. Tieto údaje podporujú použitie akalabrutinibu v kombinácii s obinutuzumabom alebo samostatne ako novú možnosť liečby u pacientov s doteraz neliečenou symptomatickou CLL (5, 6, 7).

### Klinická štúdia ELEVATE R/R

Porovnanie dvoch dostupných inhibítorov Brutonovej kinázy prináša randomizovaná otvorená prospektívna klinická štúdia fázy III ELEVATE R/R. Ide o „non-inferiority“ štúdiu, v ktorej nejde o to dokázať vyššiu účinnosť skúmaného lieku voči kontrole, ale o preukázanie, že liek nie je – čo do účinnosti – horší.

V takomto type štúdie sa sleduje, či je spektrum toxicity a nežiaducich účinkov iné, resp. nižšie (9, 10).

Do štúdie bolo zaradených 533 predliečených pacientov s CLL, ktorí mali nepriaznivé genetické mutácie – del(17)(p13.1) a del(11)(q22.3). Randomizovaní boli do dvoch skupín – AKA 100 mg p.o. 2-krát denne verus IBR 420 mg p.o. raz denne. Medián veku bol 66 rokov v ramene AKA, 65 rokov v ramene IBR, viac ako 90 % pacientov v oboch ramenách malo ECOG status 0 – 1, del(17p) bola potvrdená u 45 % pacientov v oboch ramenách, del(11q) bola potvrdená u 62,3 % pacientov v ramene AKA a 66 % v ramene IBR, nemutovaný IGHV bol prítomný u 82,1 % pacientov v AKA a 89,4 % pacientov v IBR ramene, medián počtu predchádzajúcich cyklov bol v oboch ramenách 2. Po mediáne sledovania 40,9 mes. AKA preukázal „non-inferioritu“ voči IBR, medián PFS hodnotený nezávislou komisiou bol 38,4 mes. v oboch ramenách (graf 2). Medián PFS bol pri akalabrutinibe a ibrutinibe porovnateľný naprieč vopred špecifikovanými podskupinami vrátane vysokorizikových pacientov s del(17p) (32,9 vs. 27,6 mes.; HR 1,00; 95 % CI 0,73 – 1,38). Medián OS nebol dosiahnutý v žiadnom ramene (HR: 0,82 [95 % CI 0,59 – 1,15]) so 63 (23,5 %) úmrtiami v ramene akalabrutinib a 73 (27,5 %) v ramene ibrutinib, pričom najčastejšia príčina úmrtia bola progresia základného ochorenia (7,9, resp. 8,4 %) a nežiaduce udalosti (10,5, resp. 12,5 %).

V skupine s AKA sa zaznamenal nižší výskyt fibrilácie predsiení (AF: 9,4 % vs. 16,0 %), avšak pri AF vyššej závažnosti (stupeň 3, 4) sa rozdiel nepozoroval. Čo do výskytu infekčných komplikácií (30,8 % vs. 30,0 %) a Richterovej transformácie (3,8 % vs. 4,9 %) boli oba lieky porovnateľné. Čo sa nežiaducich účinkov týka, v skupine s AKA bol nižší výskyt hypertenzie, artralgie a hnačiek, na druhej strane bol vyšší výskyt bolesti hlavy a kašľa (tabuľka 3). Pre nežiaduce účinky muselo liečbu predčasne ukončiť 14,7 % pacientov v skupine s AKA a 21,3 % pri IBR. Záverom sa konštatuje, že s mediánom follow-up 40,9 mes. bol akalabrutinib non-inferiorný k ibrutinibu v primárnom ciele štúdie – PFS (HR: 1,00 [95 % CI: 0,79, 1,27]) a kardiovaskulárne udalosti

boli menej časté s akalabrutinibom ako s ibrutinibom (fibrilácia/flutter predsieň boli signifikantne menej časté s akalabrutinibom ako s ibrutinibom: 9,4 % vs. 16 %;  $p = 0,02$ ) a frekvencia akéhokoľvek stupňa hypertenzie upravenej na expozíciu bola takmer 3-krát nižšia pri AKA v porovnaní s IBR (9,4 % vs 23,2 %). Tieto výsledky demonštrujú, že akalabrutinib je lepšie tolerovaný, má nižší výskyt nežiaducich účinkov i prerušení liečby a má podobnú efektívnosť ako ibrutinib u pacientov s predliečenou CLL (9, 10).

### Záver

Na základe uvedených klinických štúdií sa akalabrutinib stáva novou, účinnou a bezpečnou súčasťou liečebných postupov. V odporúčaní NCCN (verzia 1.2023) je akalabrutinib ± obinutuzumab preferovaným režimom v prvej línii u pacientov s del 17p a mutáciou TP53, ako aj bez nich, a aj v monoterapii sa stal preferovaným inhibítorom BTK pre relaps/refraktérnych pacientov s CLL (11). Vzhľadom na jeho preukázanú účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť bol akalabru-

tinib 100 mg tvrdé kapsuly na Slovensku podmienene zaradený do zoznamu kategorizovaných liekov a je hrađený u dospelých pacientov v monoterapii s doteraz neliečenou CLL a komorbidity, pre ktorých nie je vhodná liečba plnými dávkami fludarabínu (12, 13).

*Autorka vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.*

### Literatúra

1. Chudej J, Guman T. Výskyt chronickej lymfocytovj leukémie (CLL) na Slovensku v roku 2021 [online]. Slovenský hematologický portál [04/2023]. Dostupné na: <www.hematology.sk 1>.
2. Hrubíško M. Súčasné možnosti liečby chronickej lymfocytovj leukémie na Slovensku a vo svete. *Onkológia (Bratislava)*, 2022;17(1):25-28.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Annual clinical updates in hematological malignancies 2019. Dostupné na: <https://doi.org/10.1002/ajh.25595>.
4. Eichhorst T, Robak E, Montserrat P, et al. ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020; epub ahead of printing Eichhorst B et al, *Ann Oncol* 2021 Jan;32(1):23-33.
5. Sharman J, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib, Obinutuzumab vs. Obinutuzumab + Chlorambucil in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN 4-year follow-up. *HemaSphere*. 2021;5(S2):28-29. Abstract Book.
6. Sharman JP, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-

-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395:1278-91.

7. Sharman JP, et al. Acalabrutinib ±Obinutuzumab vs Obinutuzumab +Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: 5-Year Follow-Up of ELEVATE-TN. *EHA 2022 Poster* 7539.
8. Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: phase III, randomized trial of acalabrutinib versus idelalisib plus rituximab or bendamustine plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-61.
9. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:3441-52.
10. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. First results of a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Presentation (7500) presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 4-8,2021 (Virtual Meeting).
11. NCCN Guidelines. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Version 1.2023.
12. Súhrn charakteristických vlastností lieku CALQUENCE (akalabrutinib) AstraZeneca, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_sk.pdf); Navštívené marec 2023.
13. Rozhodnutie MZ SR o podmienené zaradenie lieku CALQUENCE do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku číslo: S15078-2022-OKCHL-21204, [online] Ministerstvo zdravotníctva [15.7.2022]. Dostupné na: [www.kategorizacia.mzsr.sk](http://www.kategorizacia.mzsr.sk)

### MUDr. Zuzana Sninská, PhD.

Klinika hematológie  
a transfúziológie LF UK, SZU a UNB  
Antolská 11, 851 07 Bratislava  
[zuzana.sninska@gmail.com](mailto:zuzana.sninska@gmail.com)

