

ULAZIMO LI U ERU BEZ KEMOTERAPIJE U KRONIČNOJ LIMFOCITNOJ LEUKEMIJI? ULOGA IBRUTINIBA I VENETOKLAKSA ODNOSNO LEKCIJE NAUČENE OD IDELALISIBA

VIBOR MILUNOVIĆ^{1,2}, INGA MANDAC ROGULJ², ANA PLANINC-PERAICA^{2,3} i
SLOBODANKA OSTOJIĆ KOLONIĆ^{2,3}

¹Lombardi Comprehensive Cancer Centre, Georgetown University, United States of America, ²Klinička bolnica Merkur, Zavod za hematologiju i ³Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Glavni cilj ovog preglednog rada je predstaviti novu klasu lijekova u kroničnoj limfocitnoj leukemiji (KLL), najčešćoj leukemiji odrasle dobi, inhibitore staničnog signaliziranja B receptora (BCR). KLL se klasično liječila imunokemoterapijom, no pojedini bolesnici (poodmakla životna dob, nepovoljni biološki faktori) imali su lošu prognozu. S boljim razumijevanjem patogeneze unutarstaničnih putova pojavila se mogućnost selektivne inhibicije i ciljane terapije u KLL. Prvi lijek u svojoj klasi ibrutinib, inhibitor bruton kinaze, pokazao se superiornim u fazama III kliničkih pokusa te je eliminirao negativne prognostičke faktore u liječenju KLL, pogotovo del (17p), s adekvatnim profilom toksičnosti što su prepoznale regulatorne agencije. Drugi BCR inhibitori idelalisib i venetoklaks su iznimno aktivni u relapsnom okruženju, no idelalisib se pokazao neprihvatljivo toksičnim u prvoj liniji liječenja što nam može poslužiti kao lekcija u dizajnu kliničkih pokusa s ovim lijekovima. Usprkos učinkovitosti, potreban je dodatni napredak u ovom području koji se nalazi u kombinacijama s imunoterapijom ili imunokemoterapijom, te mogućoj međusobnoj kombinaciji kako bismo dodatno poboljšali ishode. No, najveća zapreka BCR inhibitorima da uđu u široku praksu je njihova cijena i utjecaj na zdravstveni sustav što nažalost ograničuje našu mogućnost da liječimo bolesnike s KLL u eri bez kemoterapije.

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, ibrutinib, idelalisib, venetoklaks

Adresa za dopisivanje: Vibor Milunović, dr. med.
Lombardi Comprehensive Cancer Centre
Georgetown University
3970 Reservoir Road NW E501, 20007
Washington D. C., USA (trenutačna adresa)
E-pošta: v_milunov@net.hr
Tel. kontakt. 1 202-640-3346

UVOD

Kronična limfocitna leukemija (KLL) je B-stanična limfoproliferativna bolest karakterizirana malim okruglim klonalnim limfocitima koja zahvaća perifernu krv, koštano srž, limfne čvorove i slezenu (1). Imunofenotipski je karakterizirana CD19, CD20, CD5, CD23 malim limfocitima. Bitno je istaknuti da je KLL najčešća leukemija starije životne dobi s procijenjenom incidencijom u Sjedinjenim Američkim Državama od 4,6 na 100 000 muškaraca i žena s medijanom dobi pri dijagnozi od 71 godine (2). U Hrvatskoj je procijenjena incidencija od 2,59 na 100 000 muškaraca te 1,6 na 100 000 žena sa 75 % bolesnika starijih od 65 godina (3). Po naravi to je indolentna hematološka neoplazma te je očekivano petogodišnje preživljenje 69 % (4). Zbog toga se KLL ne liječi pri postavljanju dijagnoze

nego ako su zadovoljeni kriteriji Međunarodne grupe za KLL prikazanih u tablici 1 (5).

Tablica 1.

Kriteriji za početak liječenja KLL-a prema Međunarodnoj grupi za KLL

Kriteriji za početak liječenja	Smanjena funkcija koštane srži koja se manifestira progresivnom anemijom ili trombocitopenijom
	Splenomegalija ≥ 6 cm ili simptomatska te progresivna splenomegalija
	Masivna limfadenopatija ≥ 10 cm ili simptomatska te progresivna limfadenopatija
	Porast limfocitoze za 50 % u 6 mjeseci
	Autoimuna hemolitička anemija koja ne odgovara na steroide
	Autoimuna trombocitopenija koja ne odgovara na steroide
	B simptomi odnosno umor

Cilj ovog preglednog rada je prikazati nove terapijske opcije u KLL te odgovoriti na pitanje da li je trenutačno moguće liječiti ovu bolest bez klasične kemoterapije.

„TRADICIONALNO“ LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE

Tradicionalno bolesnici s kriterijima za početak liječenja su stratificirani prema kronološkoj i biološkoj dobi, odnosno komorbiditetima. U mlađih bolesnika bez komorbiditeta zlatni standard je bila FCR kemoterapija (fludarabin, ciklofosamid, rituksimab). Pivotalna studija faze III, koja je poslužila za registraciju rituksimaba u KLL-u, uspoređivala je FCR protokol naspram FC protokola (fludarabin, ciklofosamid) na 408 bolesnika (6). Primarni ishod je bio vrijeme bez progresije bolesti (PFS, prema engl. „Progression-free survival“) koji je bio značajno bolji u skupini liječenoj imunokemoterapijom (trogodišnji PFS 65 % vs. 45 %). Nadalje, pokazana je i prednost u ukupnom preživljenju (OS, prema engl. „Overall survival“) te je 87 % bolesnika bilo živo nakon tri godine praćenja u skupini liječenoj imunokemoterapijom naspram 81 % bolesnika u skupini liječenoj kemoterapijom. Moramo napomenuti da unatoč superiornim rezultatima, bolesnici s nepovoljnim rizičnim faktorima su imali lošije ishode što se primarno odnosi na prisutnost del(17p) s rizikom za progresiju bolesti u iznosu od 7,49. Nadalje, fludarabinski protokoli su karakterizirani hematološkom toksičnošću, primarno neutropenijom (56 %) s poslijedičnim infekcijama (26 %). Te toksičnosti mogu biti i dugotrajnije, primarno mijelosupresija s pojavom kasnijih infekcija unutar godinu dana od završetka terapije (7). Nadalje, drugi sigurnosni signal ove terapije je rizik za pojavu sekundarnih hematoloških neoplazmi, primarno akutne mijeloidne leukemije i mijelodisplastičnog sindroma (5,1 %), odnosno Richterove transformacije KLL-a u difuzni B velikostanični limfom (9 %) (8). Kako bi se nadvladali ovi sigurnosni signali i na temelju aktivnosti bendamustina, alkilirajućeg agensa s posebnim profilom toksičnosti, u prvoj i kasnijim linijama liječenja dizajnirana je CLL10 studija koja je uspoređivala ne-inferiornost B-R protokola (bendamustin, rituksimab) naspram FCR protokola na 561 mlađih bolesnika bez del(17p) i značajnih komorbiditeta (9). Nažalost, B-R se pokazao inferiornim FCR protokolu u primarnom ishodu, odnosno medijan PFS-a u B-R skupini iznosio je 41,7 mjeseci naspram 55,2 mjeseci u FCR skupini. Unatoč ovim rezultatima, pojedini centri zbog povoljnog profila toksičnosti (manja hematološka toksičnost, manja stopa infekcija, izostanak alopecije) koriste B-R protokol kao prvu liniju liječenja KLL-a bez del(17p) te se odluka o prvoj liniji liječenja mlađih bolesnika treba donijeti individualno.

U starijih bolesnika s multiplim komorbiditetima klorambucil (Chl prema engl. „Chlorambucil“) je dugo vremena kao monoterapija bila zlatni standard liječenja (10-12). Studija faze II ispitivala je dodatak rituksimaba Chl-u na 100 bolesnika (13). Ukupni odgovor (ORR prema engl. „Overall response rate“) bio je 84 % sa samo 10 % kompletnih remisija (KR) te je PFS iznosio 23,5 mjeseci. Ovaj protokol se dobro tolerirao sa 41 % neutropenija i limfopenija, no niskom stopom febrilnih neutropenija (5 %) te febrilnih sepsi (4 %). Kako bi se unaprijedilo liječenje ove vulnerabilne populacije, ispitivan je dodatak obinutuzumaba (O), tipa II antiCD20 monoklalnog protutijela, Chl-u naspram R-Chl protokolu te Chl monoterapiji na 781 starijih bolesnika s komorbiditetima (14). O-Chl bio je superioran Chl monoterapiji u obliku PFS-a (26,7 vs. 11,1 mjeseci) kao i R-Chl (16,3 vs. 11,1 mjeseci). Bitno je istaknuti da je O-Chl bio superioran i R-Chl protokolu (26,7 vs. 15,2 mjeseci) mijenjajući paradigmu upotrebe monoklonskog protutijela u ovoj populaciji. Također, O-Chl je smanjio stopu mortaliteta naspram skupine na monoterapiji Chl-om, no ta razlika se izgubila u usporedbi s R-Chl skupinom. Što se tiče profila toksičnosti, O-Chl je karakteriziran izrazitim infuzijskim reakcijama u 1. ciklusu, no navedene reakcije su se povukle u sljedećim ciklusima. Također zabilježena je nešto veća stopa neutropenije, no bez reperkusija u obliku veće stope infektivnih komplikacija.

Navedeni rezultati različitih imunokemoterapija (prikazanih u tablici 2) pokazuju napredak u liječenju KLL u mlađih i starijih bolesnika, no postavilo se pitanje je li sa sve većim razumijevanjem patogenetskih puteva u KLL, pogotovo alteracije signaliziranja B staničnog receptora, koja zbog opsežnosti i stručnog cilja ovog rada neće biti opisana u ovom preglednom radu, moguća ciljana terapija koja neće uključivati klasičnu imunokemoterapiju.

Tablica 2.

Odabrane studije uobičajenih imunokemoterapijskih protokola korištenih u liječenju KLL

Autori	Faza	N	Protokoli	Ishodi
Hallek i sur. (6)	III	408	FCR vs. FC	Trogodišnji PFS 65 % vs. 45 %
Eichhorst i sur. (9)	III	561	FCR vs. B-R	Medijan PFS-a 55,2 vs. 41,7 mjeseci
Hillmen i sur. (13)	II	100	R-Chl	Medijan PFS-a 23,5 mjeseci
Goede i sur. (14)	III	781	O-Chl vs. R-Chl vs. Chl	Medijan PFS-a 26,7 vs. 16,3 vs. 11,1 mjeseci

FCR- fludarabin, ciklofosamid, rituksimab, FC-fludarabin, ciklofosamid, B-R- bendamustin, rituksimab, R-Chl-rituksimab, klorambucil, O-Chl- obinutuzumab, klorambucil, Chl-klorambucil

IBRUTINIB

Ibrutinib (PCI-32765) je oralni ireverzibilni kovalentni inhibitor bruton kinaze (BTK), kinaze u putu B staničnog signaliziranja koja omogućuje proliferaciju, preživljenje i migraciju malignog KLL klona (15). Inhibicija BTK-a pomoću ibrutiniba na modelima *in vivo* i *in vitro* dovodi do smanjenja preživljenja, migracije, raspodjele te adhezije KLL stanica (16-18). Navedena činjenica ga je učinila mogućim atraktivnim agensom u liječenju te je najprije testiran u pokusu faze I/II na 85 bolesnika s relapsnim ili refraktornim KLL-om u dvije doze od 420 i 840 mg uzimane kontinuirano do progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti (19). Farmakodinamski obje doze su okupirale BTK u 96 % do 99 %. Toksičnost ibrutiniba bila je niska s najčešćim nuspojavama u obliku dijareje (47 %), infekcije gornjeg respiratornog sustava (33 %) i umorom (28 %). Većina ovih nuspojava bila je gradusa I ili II, dok je najčešća nuspojava gradusa III bila pneumonija zabilježena u 12 % slučajeva. Stopa infekcije bila je 7,1 na 100 bolesnika po mjesecu s padom na 2,1 nakon 6 mjeseca što karakterizira njegov povoljni profil. Kao jedna od značajnijih nuspojava bilo je krvarenje gradusa III ili IV u 4 bolesnika. Što se tiče učinkovitosti, obje doze ibrutiniba pokazale su ORR od 71 % s ukupno 34 parcijalnih remisija (PR) u kohorti od 420 mg te 24 PR-a u kohorti od 840 mg te je doza od 840 mg u kasnijim istraživanjima napuštena. Bitno je napomenuti da je početak liječenja ibrutinibom karakteriziran limfocitozom s paralelnim smanjivanjem slezene i limfnih čvorova te poboljšanjem citopenija. Vrh limfocitoze je dosegnut 30. dan liječenja sa smanjenjem ili potpunom rezolucijom tijekom vremena u 79 % bolesnika. Bitno je napomenuti da sam odgovor nije bio povezan s većinom negativnih prognostičkih faktora uključujući del(17p) i 11q22,3 deleciju. Nadalje, trajanje odgovora bilo je trajno s procijenjenim 26-mjesečnim PFS-om od 75 % te OS-om od 83 %, što je impresivno u pretiretanoj populaciji uključenoj u studiju. Na temelju ovih rezultata, ibrutinib je testiran u prvoj liniji terapije na 31 starijih neliječenih bolesnika u fazi Ib/II pokusa u dozi od 420 mg (20). ORR je postignut u 71 % bolesnika (N=22) sa 13 % KR-a. Odgovor je bio funkcija vremena te je vrijeme do najboljeg odgovora iznosilo 7,3 mjeseci. Kao i u prethodnom istraživanju, pri inicijaciji liječenja ustanovljena je limfocitoza koja se povukla u većini bolesnika. Odgovor je bio dugotrajan te je 24-mjesečni PFS iznosio čak 96,3 % uz OS od 96,6 %. Nadalje, ni jedan od negativnih prognostičkih faktora uključujući del(17p) nije bio povezan s ishodima. Ibrutinib je bio dobro toleriran s prolaznom dijarejom kao najčešćom nuspojavom (68 %) od toga 13 % gradusa 3. U ovom okruženju nije došlo ni do jednog drugog sigurnosnog signala. Autori zaključuju da je ibrutinib aktivan u različitim kliničkim okruženjima KLL-a te su potrebni pokusi faze III za njegovo definitivno etabliranje.

Prva pivotalna registracijska studija faze III (RESONATE-1) ispitala je ibrutinib u dozi od 420 mg davanog do nepodnošljive toksičnosti ili progresije bolesti u usporedbi s ofatumumabom, monoklonalnim anti-CD20 protutijelom, na 391 bolesnika s relapsnom ili refraktornom KLL (21). Primarni ishod bio je PFS koji nije dosegnut u ibrutinib skupini naspram samo 8,1 mjeseci u ofatumumab skupini nakon medijana praćenja od 9,4 mjeseci. Smanjenje rizika za progresiju ili smrt iznosilo je 78 % u ibrutinib skupini te je studija iz razloga očigledne superiornosti ibrutiniba prerano prekinuta. Bitno je naglasiti da je većina bolesnika u ibrutinib skupini imala del(17p) ili del(11q22) (57 %) što nije utjecalo na učinkovitost ibrutiniba. Jedan od sekundarnih ishoda bio je OS koji je bio značajno duži u ibrutinib skupini (90 % vs. 81 %) sa smanjenjem rizika za smrt u iznosu od 61 %. Drugi sekundarni ishod bio je najbolji odgovor koji je postignut u 63 % bolesnika od toga 20 % PR s limfocitozom naspram samo 4 % PR u ofatumumab skupini. Što se tiče profila toksičnosti, ibrutinib se dobro tolerirao s najučestalijim nuspojavama kao što su diareja, umor, pireskija te mučnina. Dvije toksičnosti su došle u fokus. Prva je novonastala atrijska fibrilacija gradusa III ili više u 3 % bolesnika. Mehanizam atrijske fibrilacije se može objasniti PI3-ATK puta na srčanom mišiću (22). Ovaj nalaz je potvrđen i nedavnom meta-analizom koja je pronašla povišen relativni rizik za atrijsku fibrilaciju od 3,5 te redovito kardiološko monitoriranje bolesnika (kardiološka anamneza, auskultacija) liječenih ibrutinom treba ući u standardnu kliničku praksu (23). Druga nuspojava od interesa je povećana sklonost krvarenju, odnosno u studiji je bilo zabilježeno značajno više petehija u ibrutinib skupini gradusa I ili II (14 % vs. 1 %). Ta povišena sklonost objašnjava se samom bolešću, ali i terapijom jer ibrutinib inhibira faktor GPVI, potreban za aktivaciju trombocita, te samu agregaciju trombocita (24,25). Stopa infekcija nije se razlikovala među skupinama.

Na temelju ovih studija ibrutinib je dobio svoju prvu indikaciju od regulatornih agencija kao druga linija terapije KLL s posljedičnim proširenjem indikacije na prvu liniju terapije bolesnika s del(17p) (26).

Na temelju iznimne aktivnosti u relapsnoj KLL te preliminarnih dokaza o aktivnosti u prvoj liniji liječenja iz faza II studija, ibrutinib je testiran kao prva linija terapije na starijim bolesnicima (N=269) naspram monoterapije Chl-om u RESONATE-2 kliničkom pokusu faze III (27). Primarni ishod bio je PFS (medijan praćenja 18,4 mjeseci) čiji medijan nije dosegnut u ibrutinib skupini naspram 18,9 mjeseci u Chl skupini sa smanjenjem rizika za progresiju ili smrt u iznosu od 84 %. Prednost je također pokazana u OS-u (98 % vs. 85 %; medijan praćenja 24 mjeseci) sa 84 % smanjenjem rizika za smrt u ibrutinib skupini. ORR je također bio

veći u ibrutinib skupini (86 % vs. 35 %) s većinom PR-a (77 %) od toga samo 4 % PR s limfocitozom. Što se tiče profila toksičnosti, najučestalije nuspojave su bile diareja, umor, kašalj i mučnina. Kao i u studiji RESONATE 1 zabilježena je atrijska fibrilacija u 6 % bolesnika od čega gradusa III u samo 2 bolesnika. Bila je povećana sklonost krvarenju s krvarenjem gradusa III zabilježenim u 4 % bolesnika. Podnošljivost ibrutiniba bila je iznimno visoka, odnosno samo 2 % bolesnika je prekinulo liječenje zbog neprihvatljive toksičnosti. No, ovoj studiji se može uputiti nekoliko kritika. Kao isključni kriterij je određena prisutnost del(17p) te je pravi učinak ibrutiniba na ovu populaciju u prvoj liniji liječenja van faza II pokusa ili retrospektivnih studija nepoznat. Druga kritika leži da je kao komparator bila monoterapija Chl-om, jer u doba dizajna studije RESONATE učinak dodatka rituksimaba ili obinutuzumaba Chl-u nije bio poznat (26). Na temelju ove studije, ibrutinib je dobio indicaciju u prvoj liniji liječenja KLL (27,28).

Studije s monoterapijom ibrutinibom prikazane su u tablici 3.

Tablica 3.
Odabrane studije monoterapije ibrutinibom u KLL

Autori	N	Faza	Komparator	Ishod
Byrd i sur.(19)	85	I/II	/	ORR 71%
O'Brien i sur. (20)	35	Ib/II*	/	ORR 71%
Byrd i sur. (21)	391	III	ofatumumab	PFS nije dosegnut vs. 8,1 mjeseci
Burger i sur. (27)	269	III*	klorambucil	PFS nije dosegnut vs. 18,9 mjeseci

*prva linija liječenja

S obzirom na izrazitu aktivnost ibrutiniba u KLL okružju, postavilo se pitanje može li dodatak ibrutiniba imunoterapiji, odnosno imunokemoterapiji poboljšati ishode. Prvo istraživanje u tom okružju bila je studija faze II koje je na 40 bolesnika s visokorizičnim relapsnim KLL (visokorizična citogenetika, brza progresija nakon prve linije fludarabinske imunokemoterapije) ispitivalo dodatak ibrutiniba rituksimabu (30). Primarni ishod bio je PFS, odnosno nakon 18 mjeseci 78 % bolesnika je bilo bez progresije bolesti te je stopa OS-a iznosila 84 % za cijelu skupinu. ORR je iznosio 95 % s nešto manjim odgovorom u del(17p) skupini - 90 %. Većina odgovora su bile PR (87 %). Što se tiče profila sigurnosti, nije bilo dodatnih sigurnosnih signala te su respiratorne infekcije bila najčešći neželjeni događaj (N=8) što je vjerojatno povezano s upotrebom rituksimaba (31). Druga studija faze Ib ispitivala je mogućnost dodatka ibrutiniba klasičnim imunokemoterapijskim protokolima B-R i FCR na 33 bolesnika s relapsnom ili refraktornom KLL (32). FCR skupina je prerano zatvorena, jer je većina bolesnika bila liječena fludarabinskim protokolom, odnosno samo je 3 bole-

snika uključeno u navedenu skupinu te se nećemo više na nju osvrnati. Primarni ishod bila je sigurnost protokola, odnosno hematološka toksičnost. U B-R skupini neutropenija gradusa III ili više javila se u 12 bolesnika s poslijedičnom febrilnom neutropenijom u 2 bolesnika. Prolongirana hematološka toksičnost, primarno neutropenija, zabilježena je u 4 bolesnika. Bitno je napomenuti da je su granulocitni faktori rasta korišteni u pojedinom trenutku u 50 % bolesnika. Autori povezuju ovu toksičnost s upotrebom B-R protokola, odnosno ibrutinib nije rezultirao povećanom hematološkom toksičnosti. Od nehematoloških toksičnosti najučestalija je diareja (učinak ibrutiniba) praćena s mučninom i umorom. Zaključno, dodatak ibrutiniba B-R protokolu nije povećao toksičnost liječenja KLL. B-R u kombinaciji s ibrutinibom bio je učinkovitiji od rezultata koji bi se očekivali s liječenjem B-R protokolom. ORR je bio 93,3 % sa 16,7 % KR-a. Nakon medijana praćenja od 36 mjeseci, 70,3 % bolesnika je bilo bez znakova progresije bolesti indicirajući dugotrajni odgovor na navedeni protokol. Ni jedan od genetskih biljega nije bio povezan s lošijim odgovorom ove kohorte. Na temelju rezultata ove studije, dizajniran je HELIOS randomizirani pokus faze III na 578 bolesnika s relapsnom ili refraktornom KLL koja je uspoređivala dodatak ibrutiniba B-R protokolu s B-R protokolom u kombinaciji s placebo (33). Primarni ishod je bio PFS čiji medijan nije dosegnut naspram 13,3 mjeseci u placebo skupini. Nije pokazana značajna razlika u OS-u, jer je dizajn studije dopuštao prelazak na ibrutinib u slučaju progresije bolesti (31 % u placebo skupini). ORR je bio značajno bolji u bolesnika liječenih ibrutinibom (83 % vs. 68 %) s većom stopom KR-a (10 % vs. 3 %). Što se tiče hematološke toksičnosti, nije bilo značajnih razlika između skupina s neutropenijom gradusa III ili više kao najučestalijom nuspojavom (54 % vs. 52 %). Također, skupine se nisu značajno razlikovale u stopi febrilnih neutropenija (12 % vs. 10 %). Od nehematoloških toksičnosti, očekivano diareja je bila naizraženija u ibrutinib skupini, no bila je samolimitirajuća. Što se tiče sklonosti krvarenju, u 31 % bolesnika na ibrutinibu zabilježeno je krvarenje bilo kojeg gradusa (gradus III ili više 4 %) naspram 15 % u placebo skupini. Atrijska fibrilacija je, također, bila učestalija u ibrutinib skupini (7 % vs. 2 %), no bez ijednog događaja gradusa III ili više. Zaključno, dodatak ibrutiniba B-R protokolu nije povećao toksičnost samog liječenja. Sve navedene studije su prikazane u tablici 4. Uvjerljivi rezultati i dizajn ove studije (korištenje placeba), koji su pokazali da se učinkovitost klasičnog imunokemoterapijskog protokola može poboljšati dodatkom inhibitora BCR puta, no ostalo je nejasno ima li ibrutinib u kombinaciji samo s monoklonskim antiCD20 protutijelom sličnu učinkovitost, odnosno smjer razvoja daljnjih kombinacija ibrutiniba ostaje nejasan (34). Na to će dati odgovor NCT01886872 studija Američkog instituta za rak

Tablica 4.

Studije kombinacije ibrutiniba s imunoterapijom ili imunokemoterapijom u relapsnoj ili refraktornoj KLL

Autori	N	Faza	Protokol	Komparator	Ishod
Burger i sur. (30)	40	II	Mono R	/	18-mjesečni PFS 78%
Brown i sur. (32)	30	Ib	B-R	/	ORR 93.3%
Chanan-Khan i sur. (33)	578	III	B-R	B-R+ placebo	PFS nije dosegnut vs. 13.3. mjeseci

R- rituksimab, B-R-bendamustin, rituksimab

koja će ispitivati superiornost kombinacije ibrutinib-rituksimab naspram monoterapije ibrutinibom te B-R protokola u neliječenoj KLL u bolesnika starijih od 65 godina (35). U slučaju pozitivnih rezultata, koji se očekuju početkom 2018. godine, to bi moglo značiti promjenu paradigme liječenja starijih bolesnika u sklopu protokola bez klasične imunokemoterapije. Nadalje, NCT02048813 studija će dovesti u pitanje i FCR protokol u mlađih bolesnika u komparaciji rituksimaba s ibrutinibom čime bi ovaj učinkovit, ali toksični protokol mogao postati samo od povijesne važnosti (37). Trenutačno aktivne randomizirane studije faze III ibrutiniba prikazane su u tablici 5.

Tablica 5.

Randomizirane studije faze III u tijeku o učinkovitosti ibrutiniba u neliječenoj KLL

Denominator	Planirani N	Dizajn	Primarni ishod	Godina prvih rezultata
NCT01886872 (35)	523	B-R vs. I-R vs. I	PFS	2018
NCT02048813 (36)	519	I-R vs. FCR	PFS, QoL	2017
NCT02264574 (37)	212	I-O-Chl vs. O-Chl	PFS	2017

B-R- bendamustin, rituksimab, I-R-ibrutinib, rituksimab, I-ibrutinib, FCR- fludarabin, ciklofosamid, rituksimab, I-O-Chl - ibrutinib, obinotuzumab, klorambucil, O-Chl - obinotuzumab, klorambucil

Zaključno, do preliminarnih rezultata prije navedenih randomiziranih studija, ibrutinib kao monoterapija se pozicionirao kao prva linija terapije bolesnika s del(17p) te onih bolesnika s relapsnom KLL u kojih je klonalnom evolucijom došlo do stečene mutacije (38,39). Nadalje, bez obzira na mutacijski status, monoterapija ibrutinibom se preporuča u bolesnika starijih od 70 godina ili onih s komorbiditetima te nisu kandidati za imunokemoterapiju. Što se tiče kombinacije s B-R protokolom, ova kombinacija još nije našla svoje mjesto zbog relativno nedavnih rezultata te se može razmotriti u „fit bolesnika“ s relapsnim KLL.

VENETOKLAKS

Venetoklaks (ABT 199) je selektivni inhibitor BCL2 puta zaduženog za inicijaciju onkogeneze, progresije bolesti i rezistenciju na lijekove u različitim hematološkim neoplazmama (40). Na modelima *in vitro* i *in vivo* pokazana je ubrzana apoptoza KLL stanica, no bez pada razine trombocita što je bila glavna i limitirajuća nuspojava starijeg BCL2 inhibitora navitoklaks (41). Navedena studija je uključivala i tri bolesnika s relapsnom KLL u kojih je jedna doza venetoklaks dovela do rapidnog pada tumorske mase uz razvoj sindroma tumorske lize (TLS prema engl. „Tumor Lysis Syndrome“). Na temelju navedenih rezultata, venetoklaks je počeo biti atraktivni pristup u KLL. Faza I kliničkog pokusa uključivala je 116 bolesnika s relapsnom KLL od kojih je 56 bolesnika inicijalno sudjelovalo u definiranju maksimalno tolerirane doze, a ostalih 60 bolesnika bili su ekspanzijska kohorta (42). Inicijalna doza je bila 200 mg, no svi bolesnici su doživjeli TLS te je doza promjenom protokola smanjena na 50, odnosno 20 mg. S obzirom da se TLS pojavio i pri dozi od 50 mg, uslijedio je amandman protokola da je 20 mg adekvatna početna doza. Maksimalno tolerirana doza bila je 400 mg bez znakova TLS uz suportivnu skrb (alopurinol±razburikaza) te je navedena doza nastavljena u ekspanzijskoj kohorti. Najučestaliji nepoželjni događaj je bio TLS (18 %) od čega 3 klinička sindroma. Bitno je napomenuti da u ekspanzijskoj kohorti (20/400 mg) je zabilježen samo 1 TLS bez razvoja kliničke slike. Ostale nehematološke nuspojave bile su samolimitirajuća diareja (52 %) te upala gornjeg dišnog sustava (48 %). Najučestalija hematološka nuspojava bila je neutropenija, od čega gradusa 3 ili više u iznosu od 41 %, s posljedičnom febrilnom neutropenijom u 6 % bolesnika. Venetoklaks je karakteriziran visokom učinkovitošću s ORR od 77 % (30 % KR) u inicijalnoj kohorti uz slični ORR u ekspanzijskoj kohorti (82 % sa 10 % KR). Bitno je napomenuti da je ova skupina liječenih bolesnika bila visoko pretretirana te s mnogobrojnim nepovoljnim prognostičkim faktorima (del(17p), nemutirani IGHV, rezistencija na fludarabin, del(11q)). Ni jedan od tih faktora nije bio povezan s lošijim odgovorom. Medijan PFS-a u inicijalnoj kohorti bio je 25 mjeseci dok u ekspanzijskoj kohorti, nakon medijana praćenja od 15 mjeseci, 66 % bolesnika bilo je bez znakova progresije bolesti. Dvogodišnji OS za sve bolesnike je iznosio 84 %. Na temelju učinkovitosti i dugotrajnog trajanja odgovora usprkos nepovoljnim prognostičkim faktorima uz dobru podnošljivost venetoklaks inicirana je pivotalna studija faze II na 107 bolesnika s relapsnom KLL te prisutnošću del(17p) (43). Primarni ishod je bio ORR koji je postignut u 79 % bolesnika sa 8 % KR-a. Odgovor nije bio povezan ni s jednim od nepovoljnih čimbenika. Nadalje, odgovor je bio dugotrajan (medijan nije dosegnut) s procijenjenim jednogodišnjim PFS-om od 72 % te

OS-om od 86,7 %. Venetoklaks se dobro tolerirao te je TLS zabilježen samo u 5 bolesnika bez razvoja kliničke slike. Najučestalija nuspojava bila je neutropenija gradusa III ili više (40 %), no sa samo 5 komplikacija u obliku febrilne neutropenije. Na temelju ove studije Američka agencija za lijekove i hranu je po ubrzanom postupku odobrila venetoklaks kao „orphan“ lijek za liječenje bolesnika s KLL-om i del(17p) koji su primili barem jednu liniju terapije (44). Bitno je istaknuti da ovaj lijek nije odobren od strane Europske agencije za lijekove te trenutno nije dostupan u Europi. Unatoč obećavajućim rezultatima u ovoj populaciji, iskustva iz kliničkih pokusa s venetoklaksom su limitirana zbog malenog broja bolesnika uključenih u dosadašnje studije (ukupni N=223), dok „real world“ podatci nisu još nisu dostupni, jer je lijek nedavno odobren. Za defitivno pozicioniranje venetoklaks u KLL-u potrebne su studije faze III. Po našim saznanjima, tri studije, koje su u tijeku, prikazane su na tablici 6. Dok sve navedene studije prikazuju našu težnju za eru bez kemoterapije u KLL, nažalost prema mišljenju autora ključna studija nije dizajnirana. Navedena studija bi komparirala venetoklaks i ibrutinib u bolesnika s nepovoljnim prognostičkim faktorima (del(17p), nemutirani IGHV, del11q) te pozicionirala jedan od tih lijekova kao zlatni standard u ovom klinički zahtjevnom okruženju.

Tablica 6.

Studije faze III venetoklaks u bolesnika s KLL

Denominator	Planirani N	Dizajn	Primarni ishod	Godina prvih rezultata
NCT02756611 (45)	250	V mono*	KR	2020
NCT02242942 (46)	432	V+O vs. O-Chl**	PFS	2018
NCT02005471 (47)	390	V+R vs. B-R***	PFS	2020

* relapsna KLL s mutacijom del(17p) ili prethodna terapija s BCR inhibitorima

**prva linija terapije KLL u bolesnika s komorbiditetima

*** relapsna KLL

V-venetoklaks, V+O - venetoklaks, obinutuzumab, O-Chl - obinutuzumab, klorambucil, V+R- venetoklaks, rituksimab, B-R-bendamustin, rituksimab

IDELALISIB: LEKCIJA NAUČENA NA TEŠKI NAČIN

Idelalisib (GS-1101, CAL-101) je oralni inhibitor PI3K δ puta, kinaze u kaskadi BCR signaliziranja povezana s AKT i mTOR putevima (48). Na modelima *in vitro* KLL idelalisib je pokazao inhibiciju AKT i ERK puta, odnosno redukciju razine citokina posljedično dovodeći do apoptoze te smanjene viabilnosti stanica uz senzitaciju KLL stanica za ostale lijekove kao što je

bendamustin (49). Na temelju ovih saznanja, idelalisib je testiran u pokusima faze I. Prvi pokus je uključivao 54 bolesnika s relapsnom KLL te je lijek davan u dozi od 350 mg dva puta/dan (50). Primarni ishod je bio ORR postignut u 56 % sa 28 % PR-a. Odgovor je bio dugotrajan (18 mjeseci) s medijanom PFS-a od 17 mjeseci. Bitno je za napomenuti da, kao i ibrutinib, idelalisib uzrokuje prolaznu limfocitozu. Što se tiče toksičnosti, najučestaliji su bili umor, diareja te pireksija. Od ostale toksičnosti izdvojio se transaminitis u 2 % bolesnika. Stopa odustajanja zbog nepoželjnih događaja je bila velika te je iznosila 15 %. Ovaj pokus je dao impresivne rezultate zbog velikog broja nepovoljnih faktora u kohorti (del(17p), NOTCH, nemutirani IGHV, del11q). Drugi pokus faze I ispitivao je kombinaciju idelalisiba s rituksimabom, benadamustinom ili B-R protokolom na 52 bolesnika s relapsnom KLL (51). ORR je iznosio 81 % (1 KR) s dvogodišnjim PFS-om i OS-om od 62 %, odnosno 85 %. Od toksičnosti gradusa III treba izdvojiti diareju (14 %), pnemoniju (12 %) te transaminitis (10 %), premda sam lijek nije doveo do pojačane toksičnosti kombinacija. Navedeni pokusi su doveli do dvostrukog slijepog randomiziranog pokusa III na 220 bolesnika s relapsnim KLL kojim se ispitivalo idelalisib (150 mg) u kombinaciji s rituksimabom ili rituksima+placebo (52). Primarni ishod medijan PFS-a nije dosegnut u idelalisib skupini za razliku od samo 5,5 mjeseci u placebo skupini (dvo-godišnji PFS 93 % vs. 46%). Idelalisib je također bio superioran u jednogodišnjoj stopi OS-a (92 % vs. 82 %). Što se tiče ORR-a, u idelalisib skupini je 81 % bolesnika odgovorilo naspram 13 % u rituksimab skupini, no bez i jedne KR. Bolesnici su stratificirani po rizičnim faktorima (del(17p), nemutirani IGHV) te se ishodi nisu razlikovali s obzirom na rizik. Od nuspojava u idelalisib skupini, treba izdvojiti transaminitis (40 %), diareju (23 %), osip (12 %), pneumoniju (6 %), pneumonitis (4 %) te pneumoniju *P. jirovecii* (3 %). Usprkos takvom profilu, te nuspojave su dovele do prestanka liječenja u samo 9 bolesnika. Na temelju ove studije idelalisib u kombinaciji s rituksimabom je odobren od regulatornih agencija za relapsnu KLL (1 prijašnja linija terapije) ili KLL s del(17p) koja nije podobna za kemoimunoterapiju (53,54). Idelalisib je također ispitan u kombinaciji s B-R u dvostruko slijepom randomiziranom pokusu na 416 bolesnika s relapsnom KLL (55). Primarni ishod PFS je iznosio 23 mjeseca u idelalisib skupini naspram 11 mjeseci u placebo skupini. Također je postignuta prednost u OS sa 45 %-tnom redukcijom za smrtni ishod. Navedeni protokol je imao i pojačanu toksičnost u obliku febrilnih neutropenija (20,3 %). U idelalisib skupini su bile učestalije diareje, transaminitisi i pneumonitisi. Autori zaključuju da bi ovaj protokol mogao biti novi standard u liječenju relapsne KLL. Na temelju svih ovih rezultata, idelalisib je dočekan s oduševljenjem od hematološke zajednice te su pokrenuti randomizirani pokusi faze III u prvoj liniji

liječenja u kombinaciji s B-R protokolom ili obinutuzumabom (56,57). Prvi rezultati su dočekani s oduševljenjem zbog visokih stopa odgovora i superiornosti idelalisiba s obzirom na placebo (58). No, druga interim analiza je pokazala neočekivane rezultate u obliku povećane smrtnosti i smanjenja OS Kaplan-Meierove krivulje s obzirom na placebo (59). Navedeni rezultati bili su posljedica povećane toksičnosti idelalisiba, primarno infekcija (*P. jirovecii* pneumonija, reaktivacija citomegalovirusa), ali i imunoloških reakcija (pneumonitis, transaminitis, kolitis). Navedeno se povezuje s činjenicom da neliječeni bolesnici imaju još očuvan imunokompetentni sustav, ali i inhibicijom regulatornih T limfocita od strane idelalisiba preko PI3Kδ puta (61). Navedeni sigurnosni signal je potaknuo regulatorne agencije na reanalizu rezultata iz kliničkih pokusa na relapsnoj KLL te se u slučaju iniciranja idelalisiba preporuča profilaksa *P. jirovecii* te redovito praćenje citomegalovirus transkripta (54). Nadalje, potrebno je monitoriranje disfunkcije različitih organskih sustava (jetra, pluća, donji dio gastrointestinalnog sustava) uz upotrebu kortikosteroida u slučaju nastanka nepoželjne imunostne reakcije (60). No, zbog svog toksičnog profila (tablica 7) te postojanja drugih BCR inhibitora, pitanje je koliko će idelalisib kao lijek zaživjeti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. No, moramo istaknuti da idelalisib svakako služi kao upozorenje o mogućoj opasnosti BCR inhibitora i dizajnu kliničkih pokusa.

Tablica 7.

Odabrani nepoželjni događaji bilo kojeg gradusa u dvogodišnjem praćenju pivotalne studije idelalisiba u relapsnoj KLL (N=220)⁽⁶²⁾

Toksičnost	Idelalisib+rituximab (%)	Idelalisib+placebo (%)
Hematološka toksičnost		
Neutropenija	60	51
Anemija	29	32
Trombocitopenija	19	32
Nehematološka toksičnost		
Diareja	19	15
Kolitis	5	1
Pneumonija	10	13
Pneumonitis	6	1
Transaminitis	35	10
Osip	10	5

ŠTO NAS PRIJEČI DO POSTIZANJA ERE BEZ KEMOTERAPIJE U KLL?

Farmakoekonomski profil

Usprkos učinkovitosti BCR inhibitora postavilo se pitanje koliki je njihov utjecaj na zdravstvenu ekono-

miku. Prema literaturnom pregledu dostupni su rezultati farmakoekonomske analize zdravstvenog sustava Sjedinjenih Američkih Država (63). Desetogodišnji trošak liječenja ibrutinibom za bolesnika s relapsnom KLL bi iznosio \$268,788, odnosno \$217,557 za bolesnika liječenog idelalisibom. U prvoj liniji terapije trošak liječenja ibrutinibom bi iznosio \$217,557. Ukupni trošak liječenja liječenja ibrutinibom na 100 bolesnika iznosio bi \$7,794,843 za relapsnu KLL, odnosno \$16,414,055 u sklopu prve linije terapije što je dramatičan porast od povijesnog liječenja (\$4,565,929). Navedeni nepovoljni farmakoekonomski profil je u razini današnje krize "troškova onkološkog liječenja", te unatoč snažnom pritisku zdravstvene zajednice, dostupnost novih lijekova općoj populaciji je upitna (64). To se reflektira i u činjenici da ni jedan od BCR inhibitora nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje te je ibrutinib jedino dostupan hrvatskim bolesnicima preko „compassionate use“ programa (65). Do pojave generika ili konačne uspostave suradnje između onkološke struke, farmaceutskih kompanija i nadležnih agencija navedeno će biti gorući problem u eri modernih „pametnih“ lijekova.

Što nakon BCR inhibitora?

Unatoč učinkovitosti, značajan broj bolesnika će tijekom liječenja prestati uzimati BCR inhibitor. Najveće iskustvo je prikazano na 308 bolesnika liječenih ibrutinibom od kojih je 76 prestalo s BCR terapijom (66). Najveći udio (N=45) je prekinuo terapiju zbog razloga nevezanih uz progresiju bolesti, primarno nepoželjnih događaja (N=36) od kojih su najučestalije bile infekcije. Ostatak bolesnika je prekinuo terapiju zbog progresije bolesti (N=13), odnosno Richterove transformacije u agresivni limfom (N=18). Ishod bolesnika, zbog nepostojanja adekvatnog liječenja, bolesnika s Richterovom transformacijom bio je izrazito loš s medijanom OS-a od 3,5 mjeseci. Medijan OS-a za bolesnike s progresijom bolesti iznosio je 17,6 mjeseci te je većina bolesnika zahtijevala liječenje ubrzo nakon prestanka uzimanja ibrutiniba. Što se tiče idelalisiba, dostupni su podatci iz kliničkih pokusa gdje je stopa prestanka bila veća (N=159, ukupni N=283) s najčešćim razlogom prestanka liječenja zbog nepoželjnog događaja (N=87) (67). Bitno je naglasiti da se ishodi nisu razlikovali između bolesnika čija je bolest progredirala, odnosno bolesnika koji su prestali uzimati idelalisib zbog nuspojava te je medijan OS-a iznosio 18,8 mjeseci, odnosno 20,2 mjeseci ovisno o skupini. Ovaj pronalazak naglašava da trenutno ne postoji adekvatno liječenje bolesnika koji su prestali uzimati BCR inhibitore iz bilo kojeg razloga. Jedna od mogućih opcija u ovom klinički nezahvalnom scenariju je upotreba jednih od ostalih BCR inhibitora. Najviše dokaza o toj strategiji proizlazi iz preliminarnih rezultata studije faze II koja je ispitala venetoklaks u bolesnika u kojih je bolest

progredirala nakon terapije ibrutinibom, odnosno idelalisibom (68). Rezultati su obećavajući, odnosno ORR je bio 61 % u ibrutinib te 50 % u idelalisib skupini, no potrebno je duže praćenje da bi se ustanovilo je li odgovor dugotrajan. Definitivan odgovor će nam dati NCT02756611 studija faze III o venetoklaksu koja će uključivati prethodno liječene bolesnike BCR inhibitorima (45). No, drugu strategiju predstavlja i razvoj novih potentnijih BCR inhibitora.

BCR inhibitori u fazi razvoja

Zbog činjenice da većina postojećih BCR inhibitora kao monoterapija postiže samo PR, da zbog neselektivnosti imaju niz nuspojava, mutacija stečenih klonalnom evolucijom te loših ishoda nakon prestanka terapije, naglasak modernih istraživanja je na pronalasku potentnijih inhibitora druge generacije. U razvoju je najdalje došao akalabrutinib (ACP-196), ireverzibilni inhibitor faze BTK koji se ne veže, za razliku od ibrutiniba, na EGFR, ITK, TEC i ostale kinaze u fazi I/II kliničkog pokusa na 61 bolesnika s relapsnom KLL (69). Primarni ishod je bila maksimalno tolerirajuća doza određena kao 100 mg dva puta/dan. Što se tiče sigurnosnog profila, akalabrutinib je imao povoljniji profil od ibrutiniba s većinom nuspojava gradus I ili II. Ozbiljne nuspojave kao što su teška diareja, artralgija, osip te krvarenje javile su se u manje od 2 % bolesnika. Nije zabilježen ni jedan slučaj ozbiljnog krvarenja te atrijske fibrilacije. Ovaj inhibitor je također učinkovit te je ORR iznosio 95 % s većinom PR-a. Nadalje, odgovor je bio dugotrajan te je nakon 14,3 mjeseci praćenja zabilježena samo jedna progresija bolesti. Kao i kod ibrutiniba, odgovor nije ovisio o nepovoljnim čimbenicima. Akalabrutinib je trenutno u dvije studije faze III gdje se ispituje njegova superiornost ibrutinibu u relapsnom KLL s del(17p) te u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s obinutuzumabom (70,71).

Trenutni BCR inhibitori u fazi razvoja prikazani su u tablici 8.

Tablica 8.

BCR inhibitori u KLL u različitim fazama razvoja i ispitivanja

Lijek	Ciljna kinaza	Faza razvoja
Akalabrutinib(70,71)	BTK	III
BGB-3111 (72)	BTK, ITK	I
Duvelisib (73)	PI3K α i β	III
TGR-1202 (74)	PI3K α	II
Entospletinib (75)	SYK	II
ONO/GS-4059 (76)	BTK	I

ZAKLJUČAK: GDJE LEŽI BUDUĆNOST LIJEČENJA KLL?

Za razliku od klasične imunokemoterapije (FCR, O-Chl), uvođenje BCR inhibitora u liječenje KLL je uspjelo promijeniti ishode bolesnika s nepovoljnim prognostičkim faktorima (del(17p), del11q, nemutirani IGHV) u obliku visoke stope i dugotrajnog trajanja odgovora s translacijom u bolje ukupno preživljenje što je i glavni cilj liječenja ove hematološke bolesti. Ibrutinib, kao prvi inhibitor svoje klase, polako se nameće kao zlatni standard u liječenju bolesnika s del(17p) ili starije populacije koja ne može podnijeti klasičnu imunokemoterapiju zbog povoljnog profila toksičnosti. S druge strane, idelalisib, usprkos svojoj iznimnoj učinkovitosti, je upozorenje da ovi inhibitori mogu biti visokotoksični te su potrebne animalne studije i pronalazak adekvatnih biomarkera kako bismo mogli predvidjeti klinički neočekivanu toksičnost (77). No, za razliku od imunokemoterapije, stopa potpunih remisija u monoterapiji BCR inhibitorima je izuzetno mala pa se nameće pitanje kako poboljšati njihovu učinkovitost. Prva opcija je kombinacija s monoklonalnim protutijelima (rituksimab, obinutuzumab) s ciljem produbljanja odgovora te su studije faze III s venetoklaksom i ibrutinibom u tijeku (35-37,46,47). S druge strane dodatak BCR inhibitora klasičnoj imunokemoterapiji po uzoru HELIOS klinički pokus je isto atraktivna opcija, no pod uvjetom nepreklapajuće toksičnosti što je nedavno pokazano u fazi I kliničkog pokusa s dodatkom ibrutiniba FCR protokolu u mlađih neliječenih bolesnika (78). No, po našem mišljenju najatraktivniju opciju da postignemo eru bez kemoterapije predstavlja međusobna kombinacija BCR inhibitora s djelovanjem na različite kinaze što se trenutno ispituje u fazama II (venetoklaks, ibrutinib) (79,80). No, usprkos golemom napretku u liječenju, najveću barijeru eri bez kemoterapije čini nerealna cijena, odnosno utjecaj na zdravstveni sustav što je rezultiralo multiplim nejednakostima pristupu različitim lijekovima na razini Europe, pa tako i u Hrvatskoj prema nedavnoj anketi Europskog onkološkog društva o dostupnosti lijekovima različitih solidnih neoplazmi (81). Do uspostave pravednijeg sustava, tako će i era bez kemoterapije u KLL za većinu bolesnika biti neostvariv cilj.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i sur. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Seer Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno na URL adresi: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html> Datum pristupa informaciji: 11/7/2016

3. Novak I, Jaksić O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croat Med J* 2012; 53: 115-23.
4. Sant M, Minicozzi P, Mounier M i sur. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EUROCARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 931-42.
5. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D i sur. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: 5446-56.
6. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G i sur. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 1164-74.
7. Strati P, Wierda W, Burger J i sur. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer* 2013; 119: 3805-11.
8. Benjamini O, Jain P, Trinh L i sur. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 1643-50.
9. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J i sur. First-line chemotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 928-42.
10. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S i sur. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2009; 114: 3382-91.
11. Catovsky D, Hamblin T, Richards SJ. Preliminary results of the UK MRC trial in chronic lymphocytic leukaemia: CLL3. *Br J Haematol* 1998; 102: 278.
12. Jaksic B, Brugiatelli M, Krc I i sur. High dose chlorambucil versus Binet's modified cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone regimen in the treatment of patients with advanced B-cell chronic lymphocytic leukemia. Results of an international multicenter randomized trial. *International Society for Chemo-Immunotherapy, Vienna. Cancer* 1997; 79: 2107-14.
13. Hillmen P, Gribben JG, Follows GA i sur. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1236-41.
14. Goede V, Fischer K, Busch R i sur. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014 ; 370: 1101-10.
15. Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol* 2013; 34: 592-601.
16. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ i sur. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* 2012; 119: 1182-9.
17. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR i sur. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012; 119: 2590-4.
18. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E i sur. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood* 2011; 117: 6287-96.
19. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE i sur. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 32-42.
20. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE i sur. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 48-58.
21. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S i sur. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371: 213-23.
22. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* 2014; 124: 3829-30.
23. Leong DP, Caron F, Hillis C i sur. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2016; 128: 138-40.
24. Lipsky AH, Farooqui MZ, Tian X i sur. Incidence and risk factors of bleeding-related adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Haematologica* 2015; 100: 1571-8.
25. Rigg RA, Aslan JE, Healy LD i sur. Oral administration of Bruton's tyrosine kinase inhibitors impairs GPVI-mediated platelet function. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 310: C373-80.
26. Drugs.Com. Development History and FDA Approval Process for Imbruvica. Dostupno na URL adresi: <https://www.drugs.com/history/imbruvica.html> Datum pristupa informaciji: 26/7/2016
27. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM i sur. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373: 2425-37.
28. European Medicines Agency. Imbruvica. Ibrutinib. Dostupno na URL adresi: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf. Datum pristupa informaciji: 24/7/2016
29. Janssen. Imbruvica. Dostupno na URL adresi: <https://www.janssenmd.com/pdf/imbruvica/PI-Imbruvica.pdf> Datum pristupa informaciji: 25/7/2016
30. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG i sur. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1090-9.

31. Aksoy S, Dizdar O, Hayran M, Harputluoğlu H. Infectious complications of rituximab in patients with lymphoma during maintenance therapy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009; 50(3): 357-65.
32. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM i sur. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 2915-22.
33. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F i sur. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200-11.
34. Robak T. Ibrutinib in chronic lymphocytic leukaemia: alone or in combination? *Lancet Oncol* 2016; 17: 129-31.
35. NCT01886872. Rituximab and Bendamustine Hydrochloride, Rituximab and Ibrutinib, or Ibrutinib Alone in Treating Older Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01886872?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=ibrutinib&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 1/8/2016
36. NCT02048813. Ibrutinib and Rituximab Compared With Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Rituximab in Treating Patients With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma. Dostupno sa URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048813?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=ibrutinib&phase=2&rank=2> Datum pristupa informaciji: 1/8/2016
37. NCT02264574. A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With Obinutuzumab Versus Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab in Patients With Treatment naïve CLL or SLL. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264574?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=ibrutinib&phase=2&rank=12> Datum pristupa informaciji: 1/8/2016
38. Zelenz AD, Gordon LI, Wierda GW i sur. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines) Non Hodgkins Lymphoma. Version 3. 2016. NCCN org.
39. Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti; KroHem. SMJERNICE ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE KRONIČNE LIMFOCITNE LEUKEMIJE - KROHEM 2016. Dostupno s URL adrese: <http://www.kroh.hr/hr/Guidelines.aspx> datum pristupa informaciji: 2/8/2016
40. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 2007; 26: 1324-37.
41. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER i sur. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med* 2013; 19: 202-8.
42. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM i sur. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374: 311-22.
43. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J i sur. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 768-78.
44. FDA News Release. FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specific chromosomal abnormality. Dostupno s URL adrese: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm495253.htm> Datum pristupa informaciji: 3/8/2016
45. NCT02756611. A Study to Evaluate the Efficacy of Venetoclax in Relapsed/Refractory Participants With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Including Those With 17p Deletion or TP53 Mutation or Those Who Have Received a Prior B-cell Receptor Inhibitor. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756611?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=venetoclax&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 3/8/2016
46. NCT02242942. A Study to Compare the Efficacy and Safety of Obinutuzumab + GDC-0199 Versus Obinutuzumab + Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02242942?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=GDC-0199&phase=2&rank=2> Datum pristupa informaciji: 3/8/2016
47. NCT02005471. A Study of GDC-0199 (ABT-199) Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) Compared With Bendamustine Plus MabThera/Rituxan (Rituximab) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02005471?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=GDC-0199&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 3/8/2016
48. Lannutti BJ, Meadows SA, Herman SE i sur. CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood* 2011; 117: 591-4.
49. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M i sur. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011; 118: 3603-12.
50. Brown JR, Furman RR, Flinn I i sur. Final results of a phase I study of idelalisib (GS-1101) a selective inhibitor of PI3Kδ, in patients with relapsed or refractory CLL. Dostupno s URL adrese: <http://meetinglibrary.asco.org/content/116074-132> Datum pristupa informaciji: 4/8/2015
51. Barrientos JC, Furman RR, Leonard J i sur. Update on a phase I study of the selective PI3Kδ inhibitor idelalisib (GS-1101) in combination with rituximab and/or bendamustine in patients with relapsed or refractory CLL. Dostupno s URL adrese: <http://meetinglibrary.asco.org/content/116141-132> Datum pristupa informaciji: 4/8/2015
52. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE i sur. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 997-1007.
53. Zydelig. Full Prescribing Information. Dostupno s URL adrese: <https://www.zydelig.com/include/media/pdf/full-prescribing-information.pdf> Datum pristupa informaciji: 4/8/2015
54. European Medicine Agency. Idelalisib. Dostupno s URL adrese: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf Datum pristupa infomaciji: 4/8/2015

55. Zelentz AD, Robak T, Coiffier B i sur. Idelalisib Plus Bendamustine and Rituximab (BR) Is Superior to BR Alone in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study Dostupno s URL adrese: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper87420.html> datum pristupa informaciji: 4/8/2015
56. NCT01980888. Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01980888?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=idelalisib&phase=2&rank=5> Datum pristupa informaciji: 4/8/2015
57. NCT01980875. Efficacy and Safety of Idelalisib in Combination With Obinutuzumab Compared to Chlorambucil in Combination With Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Dostupno s URL adrese: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=&recr=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=idelalisib&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&state1=&cntry1=&state2=&cntry2=&state3=&cntry3=&docn=&phase=2&rcv_s=&rcv_e=&lup_s=&lup_e Datum pristupa informaciji: 5/8/2016
58. Reuters. Gilead leukemia drug trial unblinded early due to success. Dostupno s URL adrese: <http://www.reuters.com/article/us-gilead-leukemia-idUSKCN0T520W20151116> Datum pristupa informaciji: 5/8/2016
59. FiercePharma. Zydelig 'dead in the water' after trial deaths force Gilead to stop frontline studies. Dostupno s URL adrese: <http://www.fiercepharma.com/regulatory/zydelig-dead-water-after-trial-deaths-force-gilead-to-stop-frontline-studies> Datum pristupa informaciji: 5/8/2016
60. Lampson BL, Matos T, Kim H i sur. Idelalisib Given Front-Line for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia Results in Frequent and Severe Immune-Mediated Toxicities. Dostupno s URL adrese: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper80808.html> Datum pristupa informaciji: 5/8/2015
61. Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR i sur. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 2779-86.
62. Coutre SE, Furman RR, Sharman JP i sur. SECOND INTERIM ANALYSIS OF A PHASE 3 STUDY EVALUATING IDELALISIB AND RITUXIMAB FOR RELAPSED CLL. Dostupno s URL adrese: <https://b-com.mci-group.com/EventProgramme/EHA19.aspx> Datum pristupa informaciji: 5/8/2015
63. Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD i sur. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *J Oncol Pract* 2015; 11: 252-8.
64. Kantarjian HM, Fojo T, Mathisen M, Zwelling LA. Cancer drugs in the United States: Justum Pretium--the just price. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3600-4.
65. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. Dostupno s URL: <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista/> Datum pristupa informaciji: 8/5/2016
66. Maddocks KJ, Ruppert AS, Lozanski G i sur. Etiology of Ibrutinib Therapy Discontinuation and Outcomes in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *JAMA Oncol* 2015; 1: 80-7.
67. Brown J, Ghia P, Jones JA i sur. Outcomes of patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) who discontinue idelalisib treatment. Dostupno s URL adrese: <http://meetinglibrary.asco.org/content/170478-176> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
68. Coutre S, Wierda W, Choi M i sur. VENETOCLAX IS ACTIVE IN CLL PATIENTS WHO HAVE RELAPSED AFTER OR ARE REFRACTORY TO IBRUTINIB OR IDELALISIB. Dostupno s URL adrese: <http://learningcenter.ehaweb.org/eha/2016/21st/133487/steven.coutre.venetoclax.is.active.in.cll.patients.who.have.relapsed.after.or.html?f=m3> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
69. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S i sur. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 374(4): 323-32.
70. NCT02477696. Elevate CLL R/R: Study of Acalabrutinib (ACP-196) Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects With High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477696?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=acalabrutinib&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
71. NCT02475681. Elevate CLL TN: Study of Obinutuzumab + Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) + Obinutuzumab, and Acalabrutinib in Subjects With Previously Untreated CLL. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475681?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=acalabrutinib&phase=2&rank=2> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
72. NCT02569476. BGB 3111 in Combination With Obinutuzumab in Subjects With B-Cell Lymphoid Malignancies. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02569476?intr=BGB-3111&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
73. NCT02004522. A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO). Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004522?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=duvelisib&phase=2&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
74. NCT02742090. Evaluate the Efficacy and Safety of TGR-1202 in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Who Are Intolerant to Prior Therapy. Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02742090?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=TGR-1202&phase=1&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016
75. NCT01799889. Entospletinib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01799889?cond=chronic+lymphocytic+leukemia&intr=GS-9973&rank=1> Datum pristupa infomaciji: 9/8/2016
76. Walter HS, Rule SA, Dyer MJ i sur. A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies. *Blood* 2016; 127: 411-9.

77. Cheson BD. Speed bumps on the road to a chemotherapy-free world for lymphoma patients. *Blood* 2016; 128: 325-30.

78. Brown JR, Barrientos JC, Barr PM i sur. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2015; 125: 2915-22.

79. NCT02758665. Trial of Ibrutinib Plus Venetoclax Plus Obinutuzumab in Patients With CLL (CLL2-GiVe). Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02758665?cond=venetoclax+ibrutinib&rank=2> Datum

pristupa informaciji: 9/8/2016

80. NCT02756897. Venetoclax and Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Dostupno s URL adrese: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02756897?cond=venetoclax+ibrutinib&rank=1> Datum pristupa informaciji: 9/8/2016

81. Cherny N, Sullivan R, Torode J, Saar M, Eniu A. ESMO European Consortium Study on the availability, out-of-pocket costs and accessibility of antineoplastic medicines in Europe. *Ann Oncol* 2016; 27: 1423-43.

SUMMARY

ARE WE ENTERING CHEMO-FREE ERA IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA? THE ROLE OF IBRUTINIB AND VENETOCLAX AND LESSONS LEARNT FROM IDELALISIB

V. MILUNOVIĆ^{1,2}, I. MANDAC ROGULJ², A. PLANINC-PERAICA^{2,3} and S. OSTOJIĆ KOLONIĆ^{2,3}

¹*Lombardi Comprehensive Cancer Centre, Georgetown University, United States of America,*

²*Merkur University Hospital, Department for Hematology, Zagreb, Croatia and* ³*University of Zagreb, School of Medicine, Zagreb, Croatia*

The main aim of this review is to present a novel class of agents, the inhibitors of B cell receptor (BCR) signaling pathway, used in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) as the most common leukemia in the Western world. Traditionally, CLL was treated with immunochemotherapy, but certain subpopulations (elderly, biological prognostic factors) had poor outcome. With advances in our understanding the pathogenesis of intracellular pathways, the possibility of selective inhibition and targeted therapy in CLL has arisen. The first agent in the class of BCR inhibitors, ibrutinib, a Bruton kinase inhibitor, has been shown superior in phase III clinical trials eliminating negative prognostic factors such as del(17p), with adequate toxicity profile, which was recognized by the respective regulatory agencies. Other BCR inhibitors idelalisib and venetoclax are extremely active in relapsed setting, but unfortunately, idelalisib combinations in first line clinical trials resulted in unacceptable toxicity, which is a cautionary tale on designing trials. Despite their efficacy, we are only at the beginning to improve them by combination with monoclonal antibodies, immunochemotherapy, or between each other to improve outcomes of CLL treatment even further. However, the main obstacle to chemo-free era in CLL is their price resulting in limited access to these agents and inequity in the modern treatment of CLL.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, ibrutinib, idelalisib, venetoclax