

Co můžeme očekávat od léčby venetoklax + azacitidin (VEN+AZA) u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML) – výsledky studie VIALE-A a post-hoc analýz

What can be expected from venetoclax + azacitidine (VEN+AZA) in acute myeloid leukaemia (AML) – results from VIALE-A and post-hoc analyses

Minařík, L.

I. interní klinika – klinika hematologie, VFN v Praze
BIOCEV, I. LF UK, Vestec

SOUHRN: V roce 2025 kombinace azacitidinu (AZA) s venetoklaxem (VEN) představuje standardní léčbu pro starší pacienty s akutní myeloidní leukémií (AML), kteří nejsou kandidáty intenzivní indukční chemoterapie. VEN+AZA prokazatelně zvyšuje míru kompletních remisí a prodlužuje celkové přežití. Aktuální léčebné schéma vychází z výsledků studie VIALE-A.

KLÍČOVÁ SLOVA: akutní myeloidní leukémie (AML) – neintenzivní léčba – venetoklax (VEN) – azacitidin (AZA)

SUMMARY: In 2025, the combination of azacitidine (AZA) and venetoclax (VEN) is the standard treatment for older patients with acute myeloid leukaemia (AML) who are not candidates for intensive induction chemotherapy. VEN+AZA has been shown to increase complete remission rates and prolong overall survival. The current treatment regimen is based on the results of the VIALE-A study.

KEY WORDS: acute myeloid leukaemia (AML) – non-intensive therapy – venetoclax (VEN) – azacitidine (AZA)

MECHANIZMUS ÚČINKU AZACITIDINU A VENETOKLAXU

Kombinace venetoklaxu (VEN) a azacitidinu (AZA) působí synergicky na úrovni mitochondriální apoptózy i epigenetické regulace. AZA jako hypometylační činidlo obnovuje expresi tumor-supresorových genů a zvyšuje závislost leukemických buněk na antiapoptotickém proteinu BCL-2. Venetoklax, selektivní inhibitor BCL-2, následně uvolňuje proapoptotické faktory (BAX/BAK), čímž indukuje programovanou buněčnou smrt blastů. Tímto mechanismem dochází k efektivní eradikaci leukemických

progenitorů při zachování relativní tolerance k normální hematopoeze [1].

VIALE-A – VÝSLEDKY STUDIE

VIALE-A byla mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, hodnotící účinnost a bezpečnost kombinace VEN (400 mg perorálně, dny 1–28) s AZA (75 mg/m² subkutánně nebo intravenózně, dny 1–7 každého 28denního cyklu) oproti placebo (PBO) s AZA u pacientů s nově diagnostikovanou AML dle WHO 2016, kteří byli nevhodní pro standardní indukční terapii (věk ≥ 75 let nebo vý-

znamné komorbidity) [2]. Celkem bylo 431 pacientů randomizováno v poměru 2:1 (VEN+AZA, n = 286; PBO+AZA, n = 145). Primárním cílem bylo celkové přežití (OS) a míra kompletní remise (CR + CRh), sekundární cíle zahrnovaly CR + CRh, dobu do remise, transfuzní nezávislost, OS podle cytogenetického rizika, přežití bez progresu (event-free survival – EFS) a kvalitu života. Randomizace byla stratifikována podle cytogenetického rizika (intermediární nebo nepříznivé) a regionu (USA, EU, Čína, Japonsko, zbytek světa). Léčba pokračovala do progresu, nepříjemné toxicity nebo odvolání souhlasu.

Vstupní charakteristiky pacientů ve studii VIALE-A byly dobře vyvážené mezi oběma rameny. Medián věku činil 76 let (rozmezí 49–91 v rameni VEN+AZA a 60–90 v rameni PBO+AZA) a přibližně 60 % tvořili muži. Většina pacientů měla *de novo* AML (75 %), zatímco 25 % mělo sekundární AML, nejčastěji po myelodysplastickém syndromu (MDS) nebo chronické myelomonocytární leukémii (CMML). Výkonnostní stav podle ECOG byl převážně dobrý (ECOG 0–1 u 55 % pacientů v rameni VEN+AZA), s podobným zastoupením i ve skupině s placebem. Počáteční leukemická nálož v kostní dřeni byla ≥ 50 % u 49 % pacientů v experimentálním rameni a u 44 % v kontrolním. AML s myelodysplastickými rysy bylo přítomno u 32 % (VEN+AZA) a 34 % (PBO+AZA).

Podle cytogenetického rizika mělo 64 % pacientů intermediární a 36 % nepříznivou prognózu. Somatické mutace byly časté: *IDH1/2* (25 %), *FLT3-ITD/TKD* (11 %), *NPM1* (17 %) a *TP53* (13 %). U přibližně poloviny pacientů (49 % vs 45 %) byly přítomné ≥ 2 důvody pro nezpůsobilost k intenzivní terapii (např. věk, komorbidita, špatný výkonový stav). Celkově šlo tedy o populaci starších, komorbidních nemocných s převahou *de novo* AML, avšak se značným podílem nepříznivých genetických rysů.

Hodnocení odpovědi, minimální reziduální nemoci (*minimal residual disease* – MRD) a bezpečnosti ve studii VIALE-A probíhalo systematicky: aspirát či biopsie kostní dřene byly odebírány při vstupním vyšetření, na konci 1. a 4. cyklu a dále každé 3 cykly až do relapsu. Vyšetření byla rozdělena na hodnocení léčebné odpovědi dle IWG kritérií a na MRD analýzu. Sledování nežádoucích účinků (*adverse events* – AEs) probíhalo při screeningu, před první dávkou a pravidelně během každého cyklu i 30 dní po ukončení léčby.

Primární analýza studie VIALE-A prokázala významný přínos kombinace VEN+AZA oproti samotnému AZA u pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní léčbě. Po me-

diánu sledování 20,5 měsíce činil medián celkového přežití (OS) 14,7 měsíce (95 % CI 11,9–18,7) v rameni VEN+AZA oproti 9,6 měsíce (95 % CI 7,4–12,7) v rameni PBO+AZA, s *hazard ratio* (HR) 0,66 ($p < 0,001$). Tento benefit přetrvával i při dlouhodobém sledování s mediánem *follow-up* 43,2 měsíce, kdy HR pro OS dále klesl na 0,58 (95 % CI 0,47–0,72; $p < 0,001$), což potvrzuje trvalý účinek kombinace. Medián trvání léčby byl 7,6 vs. 4,3 měsíce v kontrolním rameni [3].

Kombinace VEN+AZA vedla k výrazně vyšší míře kompletních remisí (CR) – 38,8 % oproti 17,9 % – a celkové míře CR/CRi 66,8 vs. 28,3 % ($p < 0,001$). Medián doby do první odpovědi činil pouhých 1,3 měsíce (vs. 2,8 měsíce). Délka trvání odpovědi (*duration of response* – DoR) u pacientů s CR/CRi dosáhla 17,5 měsíce při mediánu sledování 20,5 měsíce a 18,2 měsíce při dlouhodobém sledování (43,2 měsíce), zatímco v kontrolním rameni pouze 13,4 a 10,7 měsíce. Také EFS byl významně delší – medián 9,9 vs. 7,4 měsíce, HR 0,58 ($p < 0,001$).

Post-hoc analýza ukázala, že 75 % remisí bylo dosaženo během prvních dvou cyklů léčby, přičemž odpovědi byly časné a trvalé. Kombinovaná analýza studií VIALE-A a M14-358 navíc potvrdila, že pacienti, kteří dosáhli remise a následně podstoupili transplantaci, dosahovali mediánu OS 2,5 roku. Celkově tedy výsledky dlouhodobého sledování jednoznačně potvrzují trvalý klinický přínos kombinace VEN+AZA s vyšší mírou odpovědi a delším přežitím.

Dosažení transfuzní nezávislosti na erymasách a trombokoncentrátech byla významně vyšší u pacientů léčených VEN+AZA ve srovnání s PBO+AZA, a to 60 vs. 35 % a 69 vs. 50 %. Co se kvality života týče, medián doby do zhoršení stavu (*time to deterioration* – TTD) byl delší u skupiny VEN+AZA (19,1 vs. 9,3 měsíce; $p = 0,076$).

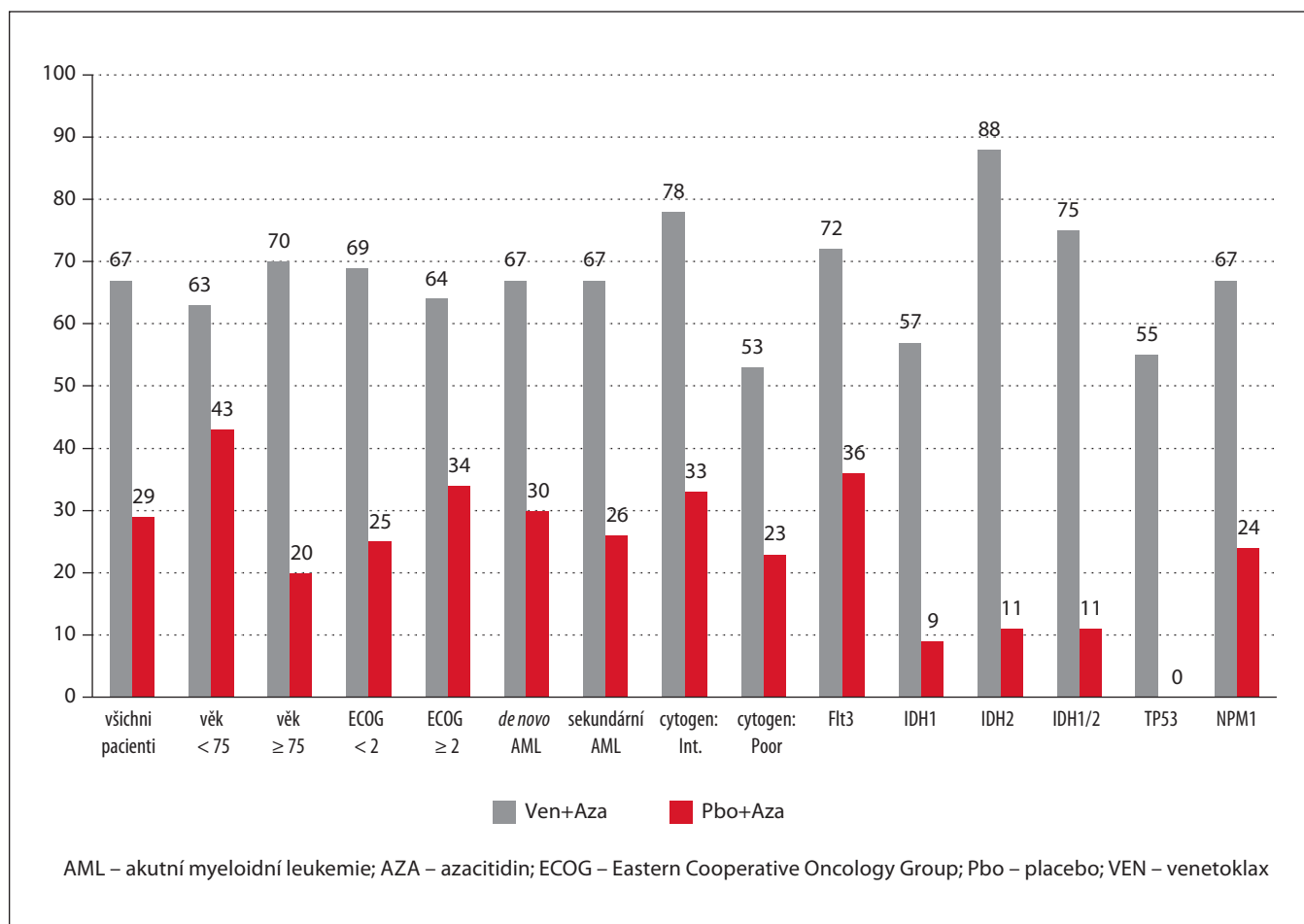
Stran používání G-CSF u postremisních pacientů ve studiích fáze 3 VIALE-A a VIALE-C hodnotí práce dr. DiNardo [4]. G-CSF byl podán přibližně polovině pa-

cientů léčených kombinací VEN+AZA. Základní charakteristiky pacientů se nelišily mezi skupinami s a bez G-CSF. Podávání G-CSF po dosažení remise bylo bezpečné a nebylo spojeno se zhoršením délky odpovědi ani celkového přežití. Naopak, doby trvání neutropenie stupně ≥ 3 a febrilní neutropenie byly obecně kratší u pacientů, kteří G-CSF dostávali. Přestože studie nebyly primárně navrženy k hodnocení vlivu G-CSF na zvládání cytopenií, *post-hoc* analýza podporuje jeho využití u pacientů s AML léčených režimy založenými na VEN, a to jako přídatnou léčbu k doporučeným úpravám dávek.

VIALE-A – ANALÝZA PODSKUPIN

Dlouhodobá analýza podskupin ve studii VIALE-A dále rozšiřuje důkazy o robustním a konzistentním klinickém přínosu kombinace VEN+AZA napříč širokým spektrem pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní indukční terapii. Celková míra kompletní remise s nebo bez obnovy krevního obrazu (CR/CRi) dosáhla v kombinovaném rameni 67 % oproti 29 % u kontrolní skupiny ($p < 0,001$). Tento efekt byl pozorován ve všech sledovaných klinických kategoriích – u pacientů ve věku ≥ 75 let (63 vs. 43 %) i < 75 let (70 vs. 49 %), dále při výkonnostním stavu ECOG 0–1 (70 vs. 26 %) i při ECOG ≥ 2 (64 vs. 30 %). Odpovědi byly srovnatelné mezi *de novo* AML (67 %) a sekundární AML (67 %), přičemž léčebný přínos byl zachován i v podskupinách s intermediárním (75 vs. 36 %) i nepříznivým cytogenetickým rizikem (33 vs. 23 %).

Z molekulárně definovaných podskupin vykazovali pacienti s mutacemi *IDH1* a *IDH2* nejvyšší léčebné odpovědi (85 a 75 %), zatímco u přítomnosti *FLT3* či *TP53* mutací byla účinnost sice nižší (36 a 55 %), ale stále klinicky relevantní a nadřazená monoterapii AZA. Významné zlepšení bylo zaznamenáno i u pacientů s *NPM1* mutací (0 vs. 24 %), což potvrzuje širokou



Obr. 1. Analýza podskupin pacientů s dosaženou kompletní remisi s nebo bez obnovy krevního obrazu (CR/CRi) favorizuje skupinu VEN+AZA vs. PBO+AZA ve všech hodnocených parametrech.

aktivitu VEN nezávisle na genetickém podtypu AML.

Také analýza OS podle podskupin prokázala jednoznačný přínos kombinace VEN+AZA s hazard ratio 0,57 (95 % CI 0,45–0,70) ve srovnání s PBO+AZA. Zlepšení OS bylo konzistentní napříč pohlavím (HR 0,58 u žen, 0,56 u mužů), věkovými kategoriemi (HR 0,61 pro ≥ 75 let, 0,55 pro < 75 let) i výkonnostním statusem (HR 0,56 pro ECOG 0–1, 0,67 pro ECOG ≥ 2). Trvalý efekt byl pozorován také při rozdělení podle typu AML (HR 0,56 pro *de novo*, 0,64 pro sekundární), cytogenetického rizika (HR 0,56 pro intermediární, 0,59 pro nepříznivé) i přítomnosti mutací *IDH1/2* či *FLT3*. Podrobná data jsou uvedena na obr. 1.

Aktuálně je v ČR pro pacienty s nově diagnostikovanou AML s mutací *IDH1* dostupná léčba ivosidenibem (IVO) v kom-

binaci s AZA, t.č. bez stanovení úhrady veřejným pojištěním. Podle výsledků studie AGILE byl dosažen medián OS u pacientů léčených v rameni IVO + AZA 29,3 měsíce. Přímé srovnání účinnosti VEN+AZA vs. IVO+AZA není, nicméně již probíhá klinická studie fáze Ib/II srovnávající účinnost VEN+IVO±AZA pro pacienty s *IDH1* mutovanými myeloidními malignitami (NCT03471260). Výsledky přednášené na ASH 2024 potvrzují superioritu *triple* kombinace před duálními režimy [5].

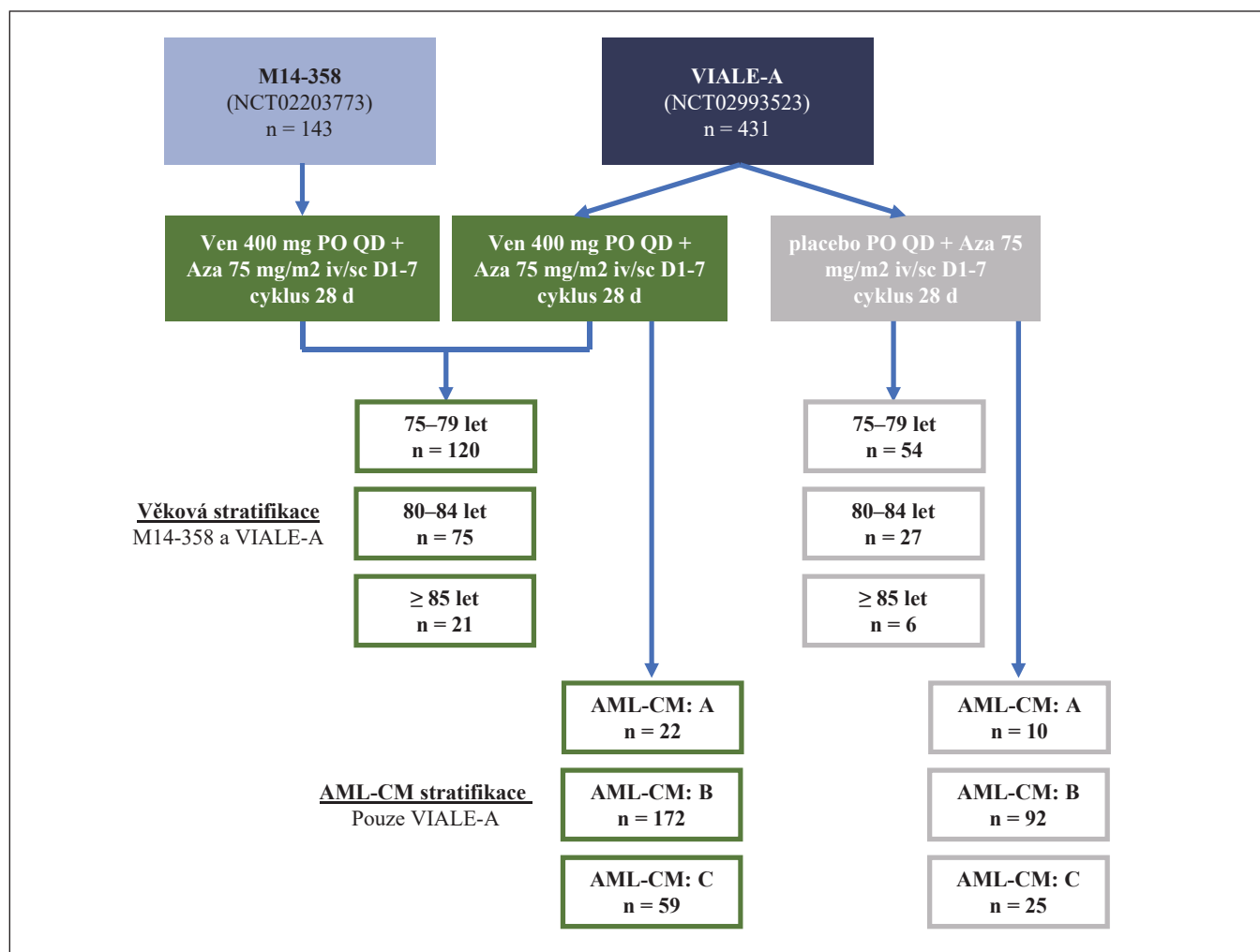
VIALE-A – MINIMÁLNÍ REZIDUÁLNÍ NEMOC

MRD představuje velmi citlivý ukazatel hloubky léčebné odpovědi u pacientů s AML. V analýzách studie VIALE-A bylo prokázáno, že dosažení MRD negativity (MRD < 10⁻³) u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (CR/CRi) při léčbě

kombinací VEN+AZA, bylo spojeno s významně delším DoR, EFS i OS oproti pacientům s perzistující MRD ≥ 10⁻³. V dlouhodobém sledování bylo mediánové OS u MRD-negativních pacientů 34,2 měsíce ve srovnání s 18,7 měsíce u MRD-positivních. Tento trend přetrvával napříč podskupinami dle věku, cytogenetického rizika i typu AML (*de novo* vs. sekundární). MRD negativita tak představuje klíčový prognostický faktor a potenciální cíl pro hodnocení hloubky léčebné odpovědi v éře kombinované hypometylační a cílené terapie. MRD v této studii byla stanovena pomocí průtokové cytometrie.

VIALE-A – BEZPEČNOSTNÍ PROFIL

Dlouhodobé sledování studie VIALE-A potvrdilo příznivý bezpečnostní profil kombinace VEN+AZA v porovnání s primární



Obr. 2. Obrázek znázorňuje design a léčebná ramena studií M14-358 a VIALE-A u pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní léčbě. Studie M14-358 (NCT02203773; n = 143) byla studie fáze Ib/II, ve které pacienti dostávali kombinaci venetoklaxu 400 mg p. o. jednou denně a azacitidinu 75 mg/m² i. v. / s. c. ve dnech 1–7 v 28denním cyklu, s cílem ověřit bezpečnost a účinnost režimu. Studie VIALE-A (NCT02993523; n = 431) byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III, která porovnávala stejnou kombinaci venetoklax + azacitidin s kontrolním ramenem placebo + azacitidin. Studie VIALE-A rozdělila pacienty podle AML kompozitního modelu (AML-CM), co je validovaný hodnotící systém, který kombinuje komorbidity pacienta s cytogenetickými a molekulárními charakteristikami AML a slouží k posouzení vhodnosti pacienta k alogenní transplantaci i k dalšímu intenzivnímu léčebnému režimům. AML-CM: A: skóre 1–4, pacienti mající benefit spíše z intenzivní léčby; AML-CM: B: skóre 5–9; pacienti se sníženým benefitem z intenzivní léčby; AML-CM: C: skóre ≥ 10; pacienti s předpokladem profitu v účasti v klinické studii nebo z paliativní péče.

analýzou. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně ≥ 3 byla myelotoxicita – trombocytopenie (45 vs. 38 %), neutropenie (42 vs. 29 %) a febrilní neutropenie (42 vs. 19 %) –, častější v rameni VEN+AZA. Gastrointestinální nežádoucí účinky se vyskytovaly převážně v nízkém stupni závažnosti (< 10 %), nejčastěji šlo o průjem a sníženou chuť k jídlu. Infekce jakéhokoli stupně byly hlášeny u 84 % pacientů léčených kombinací VEN+AZA a u 67 % v rameni PBO+AZA; závažné infekce (SAE) u 83 %

a 73 % pacientů. Dlouhodobí respondéři (CR/CRi ≥ 6 cyklů) měli medián délky léčebného cyklu 34 dnů, přičemž medián podávání VEN byl 21 dnů na cyklus. Tyto výsledky potvrzují, že kombinace VEN + AZA má zvládnutelný a předvídatelný bezpečnostní profil i při dlouhodobé terapii.

POSTHOC ANALÝZA STUDIÍ VIALE-A A M14-358

Tato práce publikována dr. Vendittim et al. hodnotí výsledky studií a fáze 1b

M14-358 (NCT02203773) a VIALE-A (NCT02993523) u pacientů rozdělených podle věku (75–79 let, 80–84 let, ≥ 85 let) a podle míry zdatnosti dle komorbiditního modelu AML-CM (3 skupiny; A – spíše benefitující z intenzivní léčby, B – méně benefitující z intenzivní léčby, C – spíše benefitující z paliativní péče nebo klinické studie) [6]. Schéma hodnocení je znázorněno na obr. 2. Výsledky ukázaly, že VEN+AZA zlepšuje četnost kompletních remisí (CR/CRi) i celkové

přežití napříč všemi věkovými i křehčími *frailty* skupinami. Bezpečnostní profil byl srovnatelný mezi skupinami a nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály. Podrobné výsledky jsou znázorněny na obr. 3. Tyto poznatky potvrzují, že kombinace VEN+AZA je účinná a dobře tolerovaná i u velmi starých nebo křehkých pacientů s AML.

DISKUZE

Kromě registrační studie a *post-hoc* analýz, přinášejících dodatečné informace o dlouhotrvajícím efektu VEN+AZA, jsou publikovaná cenná data z reálného světa se zkušenostmi léčby i u pacientů nesplňujících vstupní kritéria do VIALE-A. Toho času největší *real-world* analýza z Velké Británie zahrnuje 654 pacientů léčených v 53 centrech. Práce prokazuje léčebné odpovědi a celkové přežití srovnatelné s výsledky studií VIALE-A a VIALE-C (CR/CRi ~67 %, 30denní mortalita 5 %, medián OS 13,6 měsíce), a to i přes léčbu během pandemie COVID-19. Prognostický význam tradičních stratifikací (MRC, ELN 2022) byl u léčby založené na VEN omezený, zatímco novější molekulárně založené modely vykazovaly lepší, avšak stále nedostatečnou diskriminační schopnost. Genetická analýza potvrdila příznivý prognostický význam *NPM1* a *IDH2* mutací, nepříznivý vliv *ASXL1* a trizomie 8 a omezený nezávislý dopad *TP53* a *FLT3-ITD* v celé populaci; u *NPM1mut* AML byly výsledky obdobné při kombinaci s nízkou dávkovaným cytarabinem (*low-dose cytarabine* – LDAC) i AZA, avšak *FLT3-ITD* komutace zhoršovala prognózu [7]. Mezi další *real-world* studie patří německá retrospektivní analýza 213 pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní léčbě, ve které vedla kombinace hypometylační látky (HMA) s VEN (HMA+VEN) k významně lepším klinickým výsledkům než samotná HMA: medián celkového přežití byl 7,9 vs. 4,9 měsíce, roční přežití 42 vs. 19 % a riziko úmrtí bylo sníženo o 36 % (HR 0,64), přičemž tento benefit přetrvával i po multivariační adjustaci (HR 0,48) a napříč

ELN rizikovými skupinami; kombinace rovněž prodloužila dobu do další léčby (HR 0,63), dosáhla vyšší míry kompozitní kompletní remise (57 vs. 14 %) a remise i obnova krevních počtů byly silně asociovány s delším přežitím, zatímco ECOG ≥ 2 a TP53 mutace predikovaly horší prognózu, což celkově potvrzuje účinnost HMA+VEN v reálné klinické praxi v souladu s výsledky studie VIALE-A, byť s kratším absolutním přežitím než v klinických studiích [8]. Japonsko publikovalo v loňském roku analýzu 120 pacientů. V multicentrické retrospektivní studii VENUS zahrnující 120 japonských pacientů s nově diagnostikovanou AML nevhodných k intenzivní léčbě (medián věku 77 let, 52 % sekundární AML, 74 % s předchozím MDS a 39 % s předchozí léčbou AZA) dosáhla kombinace VEN+AZA v reálné klinické praxi vysoké účinnosti s celkovou mírou CR/CRi 56,7 %, obdobnou u pacientů s předchozím MDS (56,5 %) i *de novo* AML-MRC (69,6 %), přičemž medián celkového přežití činil 14,8 měsíce v celé kohortě a 15,4 měsíce u nemocných s předchozím MDS; výsledky tak byly srovnatelné s VIALE-A navzdory vyššímu zastoupení biologicky nepříznivých forem. Předchozí expozice AZA u MDS byla spojena s nižší odpovědí (CR/CRi 38,9 vs. 67,9 %) a kratším OS (11,4 vs. 16,7 měsíce), zatímco podání plné dávky VEN (400 mg) v 1. cyklu bylo asociováno s vyšší mírou odpovědi. Cytopenie, zejména neutropenie, byly zvládnutelné díky častým úpravám dávkování, přerušování VEN a rutinnímu použití G-CSF po dosažení remise, s poklesem trvání těžké neutropenie od 2. cyklu; z prognostických faktorů byl významně nepříznivý komplexní karyotyp, zatímco předchozí MDS jako takový nepředstavoval horší prognózu, což podporuje použití VEN+AZA i u této vysoce rizikové populace v reálné praxi. Dalším důkazem o efektivitě VEN+AZA je čínská retrospektivní analýza srovnávající přežití pacientů před érou VEN. V období před rokem 2016, dominovaném konvenční chemoterapií, dosahovali starší pacienti CR pouze u 42,7 %,

s mediánem OS 9,2 měsíce a 5letým přežitím 13,5 %, zatímco v éře nových léků – zejména kombinace VEN+AZA – se celková CR zvýšila na víc než 50 % a medián OS celé léčené populace vzrostl na 21,8 měsíce s 5letým přežitím 30 %. Pacienti léčení VEN+AZA (n = 207) dosahovali CR 57,1 % a MRD negativitu 34,1 %, tedy výsledků srovnatelných s intenzivní chemoterapií, přestože šlo o starší a biologicky vysoce rizikovou populaci (vyšší podíl sekundárních AML, nepříznivých cytogenetik a TP53 mutací). Ve srovnání s historickou kohortou bez VEN tak VEN+AZA zásadně zlepšil jak hloubku remise, tak dlouhodobé přežití, a to i při zachování přijatelné toxicity, čímž dokumentuje skutečný *real-world* prognostický posun u starších pacientů s AML po zavedení VEN do rutinní léčby [9]. V loňském roku byla publikována první rozsáhlá práce, do které se zapojila většina domácích hematologických center. V české *real-world* kohortě starších a pacientů s AML nevhodných k intenzivní léčbě vedlo zavedení VEN+AZA k výraznému zlepšení výsledků oproti historickému období bez VEN, s dosažením kompozitní kompletní remise u přibližně 70 % nemocných a mediánem OS kolem 20–21 měsíců u neintenzivně léčených pacientů. Naopak paliativně léčení nemocní bez možnosti intenzifikace či transplantace dosahovali mediánu OS přibližně 5 měsíců, což podtrhuje zásadní prognostický přínos VEN+AZA zejména u pacientů, u nichž léčba umožní dosažení hluboké remise a eventuální přemostění k alogenní transplantaci [10]. Analýza dat australského registru porovnávala výsledky registračních studií cílených inhibitorů s výsledky z reálné praxe, u podskupiny pacientů léčených VEN+AZA byla tato kohorta věkově, biologicky (podíl sekundární AML, nepříznivá cytogenetika) i prognosticky velmi podobná pacientům v kontrolních ramenech studií VIALE-A a VIALE-C (LDAC) a dosahovala téměř identických výsledků, s mediánem OS přibližně 9–10 měsíců při AZA a přibližně 4 měsíce při LDAC. Tím studie potvrzuje, že kon-

trolní ramena registračních studií s VEN dobře odrážela skutečnou prognózu léčené populace nevhodné k intenzivní léčbě v období před érou VEN [11].

ZÁVĚR

Z těchto dat vyplývá, že kombinace VEN+AZA poskytuje dlouhodobý přínos v léčbě AML napříč všemi hodnocenými klinickými a genetickými podskupinami pacientů, kteří nejsou kandidáty intenzivní chemoterapie. Výsledky registračních studií potvrzují, že z léčby profitují jak starší a polymorbidní nemocní, tak pacienti s nepříznivou cytogenetikou či mutacemi typicky spojenými s rezistencí vůči hypometylační terapii. Toto podporuje postavení kombinace VEN+AZA jako standardu první linie léčby neintenzivně léčitelných pacientů s AML s prodloužením celkového přežití za zachovalé dobré kvality života v porovnání s érou před zavedením VEN do klinické praxe. Další jasné potvrzení účinnosti léčby a důkaz o jejím trvalém efektu přináší *post-hoc* analýzy a důkazy z praxe reálného světa.

Literatura

1. Pollyea DA, Stevens BM, Jones CL, et al. Venetoclax with azacitidine disrupts energy me-

tabolism and targets leukemia stem cells in patients with acute myeloid leukemia. *Nat Med.* 2018;24(12):1859–1866.

2. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2020;383:617–629.

3. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2024;99(4):615–624.

4. DiNardo CD, Pratz KW, Panayiotidis P, et al. The impact of post-remission granulocyte colony-stimulating factor use in the phase 3 studies of venetoclax combination treatments in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2025;100(1):185–188.

5. Marvin-Peek J, Garcia JS, Borthakur G, et al. A Phase Ib/II study of ivosidenib with venetoclax ± azacitidine in IDH1-mutated hematologic malignancies: a 2024 update. *Blood.* 2024;144(Suppl 1):219.

6. Venditti A, Hou J-Z, Fenaux P, et al. Outcomes of patients treated with venetoclax plus azacitidine versus azacitidine alone stratified by advanced age and acute myeloid leukemia composite model. *Leukemia.* 2025;39:2697–2707.

7. Othman J, Lam HPJ, Leong S, et al. Real-world outcomes of newly diagnosed AML treated with venetoclax and azacitidine or low-dose cytarabine in the UK NHS. *Blood Neoplasia.* 2024;1(3):100017.

8. Acker F, Chromik J, Tiedjen E, et al. Real-world effectiveness of first-line azacitidine or decitabine with or without venetoclax in acute myeloid leukemia patients unfit for in-

tensive therapy. *Eur J Haematol.* 2024;113(5):623–630.

9. Chen Y, Wang Z, Cai R, et al. Significant prognostic improvement in elderly patients with acute myeloid leukemia treated with hypomethylating agents and venetoclax: outcomes from a retrospective real-world analysis. *Ann Med.* 2025;57(1):2512120.

10. Dluhosova B, Visek B, Valka J, et al. Real-world experience with venetoclax-based therapy in acute myeloid leukemia: insights from the Czech Republic. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2025;25(12):e1022–e1032.

11. Tiong IS, Wall M, Bajel A, et al. How comparable are patient outcomes in the „real-world“ with populations studied in pivotal AML trials? *Blood Cancer J.* 2024;14(1):54.

Prohlášení o konfliktu zájmů

Příprava rukopisu byla podpořena firmou Abbvie.

Do redakce doručeno dne: 18. 11. 2025.

Přijato po recenzi dne: 26. 1. 2026.

MUDr. Lubomír Minařík, PhD.

I. interní klinika – klinika hematologie

VFN v Praze

U nemocnice 499/2

128 08 Praha 2

BIOCEV

1. LF UK

Průmyslová 595

252 50 Vestec

e-mail: lubomir.minarik@vfn.cz

Obrázek 3 je dostupný na webu <https://doi.org/10.48095/cctahd202605>.