

## **Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma**

Cílená léčba ibrutinibem u relabovaného a refrakterního mantle cell lymfomu.

*Wang ML, Rule S et al, N Engl J Med 2013; 369:507-516*

### Úvod:

Konstitutivní aktivace signalizace B-buněčného receptoru se jeví být zásadní pro přežití a proliferaci maligních B buněk. Toto sledování vedlo k návržení inhibitoru kináz asociovaných s B-buněčnými receptory. Brutonova tyrozinkináza (BTK) byla identifikována jako nezbytná součást signální dráhy B-buněčného receptoru. Ibrutinib (PCI-32765) je orální kovalentní inhibitor BTK, který ve fázi 1 studie vedl k léčebné odpovědi u sedmi z devíti pacientů s relapsem nebo refrakterním mantle cell lymfomem (MCL).

### Metodika a pacienti:

Tato mezinárodní nezaslepená studie fáze 2 probíhala v 18 centrech. Perorální ibrutinib byl podáván u 111 pacientů s relabovaným nebo refrakterním MCL. Pacienti měli potvrzenou diagnózu MCL s expresí cyklinu D1 nebo prokázanou translokací t(11;14) a měřitelnou lézi (průměr lymfatické uzliny  $\geq 2$ cm). Medián věku byl 68 let a 86% pacientů mělo MCL v intermediárním nebo vysokém riziku. Pacienti měli alespoň jednu, ale ne víc než pět předchozích linií léčby a nedosáhli parciální, nebo lepší odpovědi po posledním režimu, anebo měli progresi lymfomu po poslední léčbě. Ostatní kritéria zahrnovaly ECOG status 2 a nižší a přiměřené orgánové funkce. Absolutní počet neutrofilů alespoň  $0.75 \times 10^9/l$  a trombocytů alespoň  $50 \times 10^9/l$ , pokud se nejednalo o infiltraci kostní dřeně. Pacienti s MCL byli zařazeni bez randomizace a rozdělení podle toho, zda byli léčeni bortezomibem ( $\geq 2$  cykly), nebo nebyli ( $< 2$  kompletní cykly, nebo žádný bortezomib). Pacienti dostali ibrutinib v monoterapii perorálně v dávce 560 mg/den do progresu, nebo výskytu neakceptovatelných nežádoucích účinků. Celkem 111 pacientů dostali alespoň jednu dávku ibrutinibu a medián podaných cyklů u všech pacientů ve studii byl 9 cyklů (1-24). Primárním cílem byla celková četnost léčebných odpovědí. Sekundárním cílem trvání léčebné odpovědi, přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS) a bezpečnost léčby.

### Výsledky:

U 111 pacientů léčených ibrutinibem byla léčebná odpověď pozorována v 68% (75 pacientů) s četností kompletních remisí v 21% a parciálních remisí v 47%, předchozí léčba bortezomibem neměla dopad na četnost léčebných odpovědí. Četnost léčebných odpovědí a kompletních remisí byla lepší s délkou podávání léčby. Odhadovaný medián sledování byl 15.3 měsíců, odhadovaný medián trvání léčebné odpovědi byl 17.5 měsíců, odhadovaný medián PFS byl 13.9 měsíců a medián OS nebyl dosažen. Odhadovaná četnost celkového přežití byla 58% v 18 měsících. V odhadovaném mediánu sledování 15.3 měsíců bylo 46 pacientů pořád léčených a 65 pacientův léčbě nepokračovalo. Důvody pro nepokračování v léčbě byly progresu lymfomu u 50 pacientů, rozhodnutí pacienta nebo investigátora u 7 pacientů a nežádoucí účinky u 8 pacientů.

### Bezpečnost:

S kontinuálním podáváním ibrutinibu byla většina sledovaných nežádoucích účinků grade 1 nebo 2. Nejčastějšími nehematologickými nežádoucími účinky vyskytujícími se ve více než 20% pacientů byl průjem (50% pacientů), únava (41%), nevolnost (31%), periferní otoky (28%), dušnost (27%), zácpa (25%), infekce horních dýchacích cest (23%), zvracení (23%), nechutenství (21%). Nejčastější infekcí grade 3, 4 nebo 5 byla pneumonie (6%). Sérové

hodnoty IgM, IgG a IgA se během léčby neměnily. Pokles v neutrofilech, trombocytech nebo hemoglobinu byl zaznamenán u méně než 19% pacientů. Grade 3 a 4 v hematologických nežádoucích účincích zahrnoval neutropenii (16%), trombocytopenii (11%) a anémii (10%). Grade 3 krvácivé komplikace se vyskytly u 5 pacientů. 4 pacienti měli subdurální hematom ve všech případech asociovaný s pádem, traumatem hlavy, nebo obojím a všichni navíc užívali aspirin nebo warfarin. Pouze u jednoho z těchto 4 pacientů byla trombocytopenie, která vyžadovala substituci trombocytů. Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby se vyskytly u 8 pacientů (7%). Celkem 16 pacientů umřelo během studie, z toho 12 na progresi lymfomu a 4 na nežádoucí účinky (2 na pneumonii, 1 na sepsi a 1 na srdeční zástavu, která se nepovažovala za související s léčbou).

#### Závěr:

Vzhledem k účinnosti, četnosti léčebných odpovědí v 68%, kompletních remisí v 21% a trvání léčebné odpovědi, je ibrutinib v monoterapii vysoce účinný u pacientů s relabovaným a refrakterním MCL. Dříve bylo možné dosáhnout těchto výsledků pouze s intenzivními chemoterapeutickými protokoly jako ESHAP, MINE, hyper-CVAD a R-ICE, které jsou všechny myelotoxické. Konvenční záchranné režimy mají navíc slabší účinnost a krátké trvání remisí. Příznivý profil toxicity naznačuje, že ibrutinib nabízí příležitost k léčbě s nižší intenzitou a vyšší účinností, než ty režimy, jenž jsou v současnosti běžně dostupné.

Zpracoval: MUDr. Jozef Michalka, Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno a Lékařská Fakulta Masarykovy Univerzity Brno