

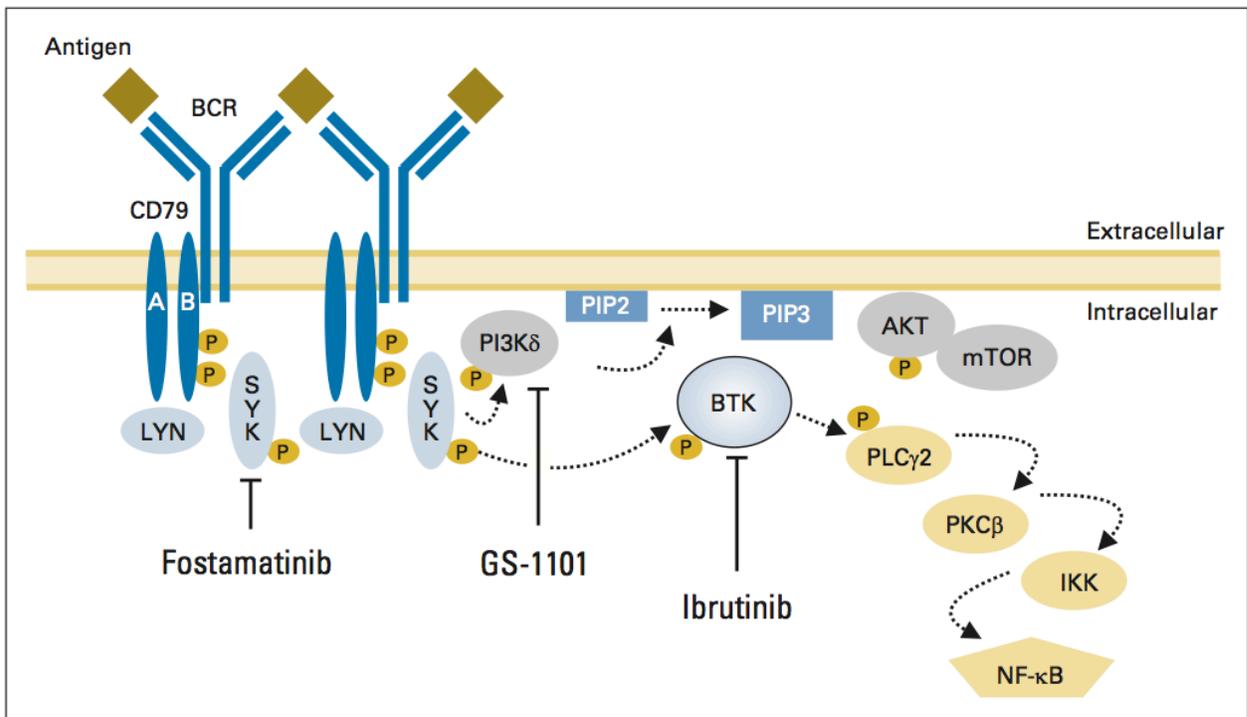
Ad Board Ibrutinib (Cali, 10/2014)

Resumen: Mauricio Lema

Weistner (Editorial de Ibrutinib en malignidad de células B), JCO, 2012

BTK es una tirosina quinasa citoplasmática de la familia Tec, esencial para la señalización BCR. La pérdida de la función de BTK explica la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. La BTK es expresada en células B y en células mieloides. No se expresa en células plasmáticas, ni en linfocitos T. El BCR consiste en un receptor inmunoglobulina de transmembrana asociado a las cadenas de inmunoglobulina Ig-alfa e Ig-beta (CD79A y CD79B, respectivamente). Cuando se activa el BCR, se genera la agregación de BCR con sus co-receptores CD79A y CD79B que son fosforilados por las tirosina kinasas SYK y LYN. SYK fosforila la PI3k-delta, activándola. La PI3k aumenta el PIP3 que sirve como muelle para la AKT y la BTK. La BTK fosforila la PLC gamma 2 que libera segundos mensajeros que activan la PKC beta que a su vez activa la IKK que se encarga de activar el NFkB. El NFkB es un factor de transcripción que regula la expresión de genes de varios factores de supervivencia.

La activación de la vía BCR es importante en varios tipos de neoplasias, incluyendo CLL, FL, MCL, MALT, Linfoma esplénico de la zona marginal, y un subgrupo de DLBCL. El estímulo crónico de las células B por H. Pylori y Hepatitis C es un factor claramente determinante del fenotipo oncológico en los linfomas MALT y los linfomas Marginales, respectivamente. Hay evidencia de estímulo antigénico en CLL, MCL y los DLBCL-ABC con mutación de CD79A/B (aprox. 20% de este subgrupo). Las respuestas de CLL y MCL son altas con Ibrutinib (inhibidor de BTK), y bajas con el Fostamatinib (inhibidor de SYK). La tasa de respuestas con Fostamatinib e Ibrutinib son similares en DLBCL (20's).



Barrientos/Rai (Revisión de Ibrutinib en CLL), Leukemia & Lymphoma, 2013

Ibrutinib: inhibición covalente Cisteína-481 de la BTK (citoplasmática), con inhibición de la señalización del BCR, y disminución de la CCL3 y CCL4. Efectivo con dosificación diaria. No parece causar hipogammaglobulinemia. Hay fenómeno de redistribución que causa linfocitosis transitoria con disminución de las linfadenopatías que denotan respuesta al tratamiento (pero que obligan a replantear el concepto de respuesta, acuñando el término PR con linfocitosis para la desaparición de toda evidencia de enfermedad, excepto por linfocitosis). El Ibrutinib es también activo en CLL de alto

riesgo (del 17p, del 11p, IGHV no mutada) con supervivencias a 2 años > de 80% para todas las cohortes de pacientes con CLL en recaída/refractaria en estudios iniciales, y más de 95% en pacientes con CLL que no habían recibido tratamiento previo (Byrd, 2012). La toxicidad del Ibrutinib es menor, y grado 2-: diarrea, fatiga, infección respiratoria superior, rash, náuseas, artralgias. La toxicidad hematológica grado 3 es rara. La dosis 480 mg y 840 mg son bien toleradas y con eficacia similar. En pacientes de alto riesgo (definidos como del 17p, TP53 mutados, PFS < 36m luego de quimioinmunoterapia, o del 11q en recaída) se mostró que la combinación Ibrutinib + Rituximab (Ibrutinib 480 mg QD continuo + Rituximab QW x4, QM x5) se encontró una respuesta en >80% de los pacientes (Burger, 2012). La combinación de Ibrutinib + Ofatumumab mostró una respuesta del 100% en pacientes con CLL/SLL y PLL con enfermedad refractaria y de alto riesgo (Jaglowski). La combinación Ibrutinib + Bendamustina + Rituximab también es altamente eficaz y segura en pequeños estudios fase II con tasas de respuesta de más de 90% en CLL en recaída/refractaria (O'Brien). Hay menor experiencia publicada con Ibrutinib + FCR, pero parece bien tolerado y activo (Brown). Concluye que el Ibrutinib es un agente muy promisorio y que se debe investigar en estudios fase III futuros.

Brett/Williams (Revisión de terapia actual y emergente en MCL), CTO in Oncology, 2013

Describen brevemente que el MCL es una neoplasia de células B con t(11;14)+ que le confiere sobreexpresión de Ciclina D1, y que constituye el 6% de los NHL. El MCL tiende a ocurrir en varones, mayores, con extenso compromiso extraganglionar (especialmente, pólipos linfomatosos en el colon). El MCL típico es CD5+, CD20+, bcl2+, FMC7+; y es negativo para CD10, CD23 y CD25. Además de la disregulación en el ciclo celular, el MCL tiene expresión aumentada de la vía BCR, con activación de la BTK, PI3k y mTOR, con activación de la NFkB que causa incremento de la proliferación por la activación de factores de transcripción. El MIPI es un índice pronóstico (edad, recuento de leucocitos, LDH y PS) que divide los pacientes con MCL en riesgo bajo, intermedio o alto con OS mediana de >51m, 51m y 29m, respectivamente. El Ki67 también es pronóstico. Algunos pacientes con MCL-MIPI-Bajo pueden observarse sin tratamiento. Para los pacientes candidatos a terapia agresiva (<65 años, sin comorbilidades prohibitivas) la quimioterapias de inducción que contienen Rituximab y Citarabina seguidas por SCT son particularmente eficaces (R-CHOPx3 seguido por R-DHAPx3, seguido por autoSCT). La toxicidad cerebelar y la conjuntivitis química por citarabina son frecuentes y deben ser monitorizadas. También se ha estudiado el tratamiento agresivo sin consolidación con SCT en estudios fase II. En este caso se usa R-HiperCVAD alternando con R-MA que mostraron un CR de 87% con una OS mediana no alcanzada. Se debe considerar este esquema en pacientes que puedan tolerar el tratamiento y no sean candidatos a SCT. La importancia del Metotrexate de altas dosis en MCL es debatida, y parece sólo beneficiar a pacientes con compromiso del sistema nervioso central (que es raro en MCL). Para pacientes que no son candidatos a terapia agresiva (>65a, debilitados), se recomienda BR o R-CHOP seguido por MR (Rituximab de mantenimiento). Para pacientes con MCL refractario o en recaída pueden ser tratados con Bortezomib, Lenalidomida o Tamsirolimus con OS de 2-3 años, en estudios fase II. Hay sinergia de Lenalidomida con Rituximab, y se está estudiando esta combinación en recaída. El Ibrutinib (560 mg QD) mostró una ORR de 66-78% en pacientes con MCL. También ha mostrado actividad el GS-1101, un PI3k inhibidor con ORR de 62%. El inhibidor de la CDK4/6 PD0331991 ayuda al control de la enfermedad, pero no tiene buenas tasas de respuesta (18%).

Brown (Revisión Ibrutinib en CLL y NHL), Leukemia & Lymphoma, 2013

Además de inhibir la BTK, el Ibrutinib también interfiere con la adhesión mediada por integrinas a la fibronectina y adhesión en respuesta de CXCL12 y CXCL13. Describe las respuestas en estudios fase I en CLL, MCL, WM, FL y DLBCL del orden de 60-70%, 78%, 75%, 39% y 29%, respectivamente. En estudios fase II se encuentra una tasa de respuestas de 55% en pacientes con FL, con 27% de CR (especialmente si la dosis es >5 mg/kg/d). En DLBCL del tipo GCB no hay respuesta al Ibrutinib (como se esperaría). La activación de la vía BCR es importante en los DLBCL-ABC y se logra por diversos mecanismos: mutación del CD79A/B en 21% (upstream de BTK), mutación de CARD11 en 10% (downstream de BTK) y MYD88 (converge en NFkB, para efectos prácticos es downstream de BTK). Como es de esperar, los pacientes con mutación del CD79A/B muestran una excelente respuesta (88%), pero también hay un 34% de respuesta en pacientes con DLBCL-ABC-CD79A/B nativos. Se analiza el Ibrutinib en el contexto de otros agentes anti BCR como el Idelalisib (anti PI3k-delta) que también tiene una buena respuesta, pero exhibe mayor linfocitosis que ha limitado su implementación.

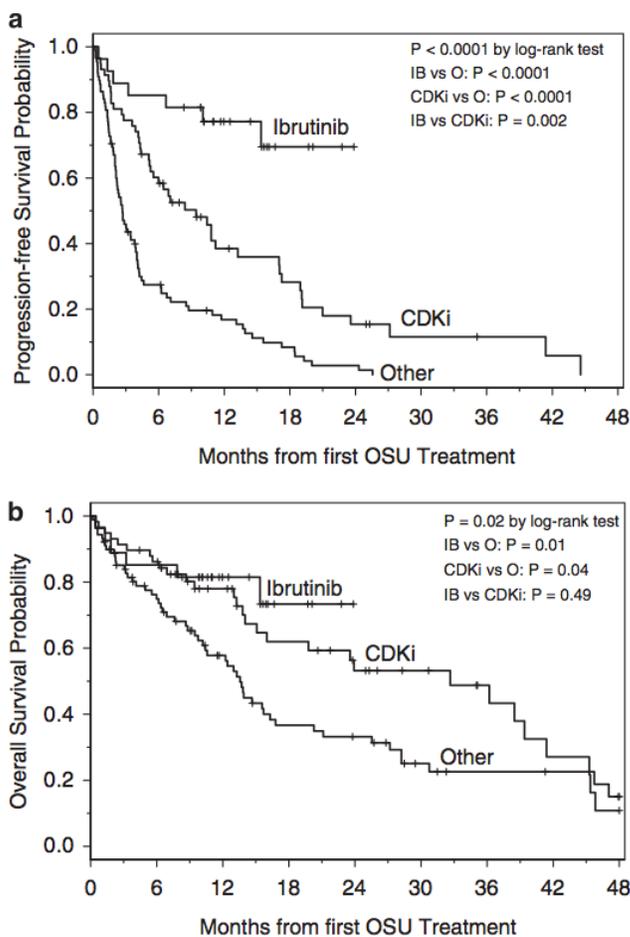
Cheson (Necesidad de refinar los endpoints de respuesta en CLL), JCO, 2012

Los agentes inmunomoduladores como la Lenalidomida y los agentes anti BCR (Ibrutinib, Idelalisib o mTORi) se asocian pseudoprogresión y linfocitosis, respectivamente. Ambos fenómenos se observan en pacientes con efectos antitumorales claros. Se propone que en la definición de respuesta se omitan la linfocitosis, los síntomas constitucionales o la pseudoprogresión como criterios únicos que adjudican el estado PD cuando se usan estos agentes.

Advani (Ibrutinib en malignidades de células B refractarias / recaída, P1T), JCO, 2012

Ya mencionado, 50 pacientes, ORR 60%, CR16%, no se encontró MTD (hasta 12.5 mg/kg, con ocupación de todo la BTK circulante con dosis de 2.5 mg/kg).

Stephens (impacto de CLL con del 17p en Ibrutinib), Stephens, 2014



O'Brien (Ibrutinib como terapia inicial en CLL), Lancet Oncol, 2014

Ibrutinib 420 mg QD se utilizó en este estudio fase I en 29 pacientes con CLL y 2 pacientes con LL > de 65 a que requerían tratamiento. ORR: 95%, CR en 13%, NPR en 3%. No señales de toxicidad.

Burger (R+Ibrutinib in HR CLL, P2T), Lancet Oncol, 2014

Ya mencionado arriba. Cuarenta pacientes del MD Anderson, 20 con del 17p o TP53m. La PFS a 18 meses fue de >70% en todos los subtipos. Diarrea, sangrado, náuseas/vómito, fatiga grado 1/2 se observaron en 25%, 33%, 38%, 18%. Infecciones grado 3 en 13%, 1 paciente con neutropenia grado 4.

Byrd (RESONATE: Ibrutinib vs Ofatumumab en CLL previamente tratada), NEJM, 2014

Estudio multicéntrico, fase 3, open-label, aleatorizado de 391 pacientes. Con un seguimiento corto (9.4 m) se encontró incremento en la supervivencia libre de progresión a 6 m con un HR de 0.22, y un incremento en el OS a 12 meses con un HR de 0.43.

Wang (Ibrutinib en MCL refractario / recaída), NEJM, 2013

Ya mencionado. Ibrutinib 560 mg QD en 111 pacientes con MCL refractario o en recaída. ORR del 68% con CR del 21%. El tratamiento previo con Bortezomib no influyó en la tasa de respuesta. El seguimiento mediano fue 15 meses (se estima una PFS de 13.9 m, y una OS de 58% a 18 m).

Hallek (HELIOS trial protocol: Rituximab + Bendamustina + / - Ibrutinib, P3T), Future Oncol, 2014

Criterios de inclusión: CLL refractaria o en recaída, enfermedad medible en CT, con al menos un criterio de tratamiento por el IWCLL, sin del 17p. Endpoint es PFS por criterios de la IWCLL. (B: 70 mg/m² d1, d2; R: 375 mg/m² d1 c1, 500 mg/m² ciclos siguientes; Ibrutinib 420 mg PO QD). Sample size: 580 pts buscando un HR 0.7 con una potencia de 90% para una diferencia de una cola de 0.025.