

# IBRUTINIB: Inhibidor de tirosina kinasa de Bruton

Ibrutinib. Potent inhibitor

Caffaro M J

*Instituto de Oncología Ángel Roffo.*

*caffaromj@hotmail.com*

*Fecha de recepción: 15/07/2014*

*Fecha de aprobación: 25/07/2014*



**NUEVAS  
DROGAS**

HEMATOLOGÍA Volumen 18 n° 3: 262-266  
Septiembre-Diciembre 2014

## Resumen

Ibrutinib es un potente inhibidor oral de la Tirosina Kinasa de Bruton. El tratamiento con Ibrutinib se asocia con inhibición de numerosos procesos que incluyen las vías de señalización intracelular dependientes del receptor de célula B, proliferación, migración y supervivencia de células B. En estudios clínicos la monoterapia con Ibrutinib se asocia con remisiones duraderas en pacientes con LLC recaída y/o refractaria, incluidos pacientes con alto riesgo genético y en pacientes con linfoma de manto recaído y/o refractario. El perfil de toxicidad favorable posiciona a Ibrutinib como una oportunidad de tratamiento menos intensivo y más eficaz en relación a las opciones terapéuticas disponibles.

**Palabras clave:** Ibrutinib,  
Inhibidor de tirosina kinasa de Bruton,  
Receptor de célula B,  
LLC,  
Linfoma de manto.

## Abstract

Ibrutinib is an oral potent inhibitor of the BTK enzyme. Ibrutinib treatment inhibits numerous processes including BCR signaling pathways, B cells proliferation, migration and survival. In Ibrutinib monotherapy was associated with durable remissions in patients with relapsed and refractory CLL, including patients with high risk genetic lesions and patients with relapsed and refractory mantle-cell lymphoma. The favorable toxicity profile suggest that Ibrutinib provides the opportunity for treatment with less intensive and more effective regimens than those currently available.

**Keywords:** Ibrutinib,  
Bruton's tyrosine kinase inhibitor,  
B cell receptor,  
CLL,  
Mantle-cell lymphoma.

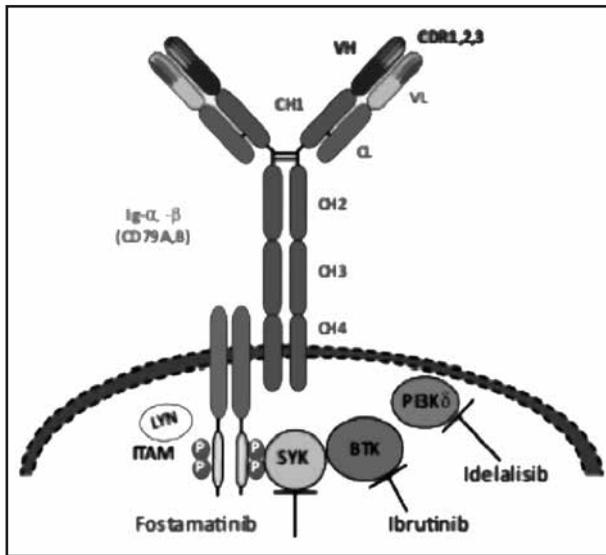
**Introducción**

Ibrutinib es un inhibidor selectivo de la Tirosina Kinasa de Bruton (BTK) que actúa bloqueando las señales intracelulares de proliferación y supervivencia generadas a partir de la activación del receptor de célula B (BCR).

Ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfática crónica, recaída/refractaria a al menos una terapia previa, Leucemia Linfática Crónica con delección 17p y Linfoma Manto recaído/refractario.

**Mecanismo de Acción**

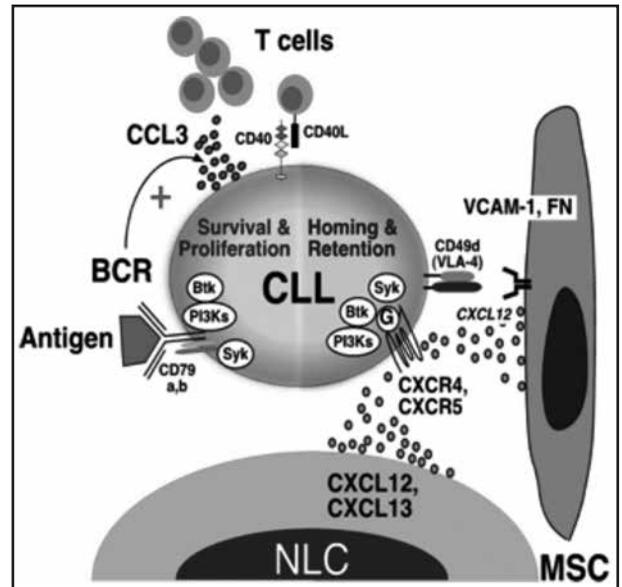
BCR es una proteína transmembrana compuesta por una inmunoglobulina unida de manera no covalente a un heterodímero CD79A y CD79B. La estimulación antigénica conduce a la fosforilación de ITAMs (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs) y la subsiguiente activación de tirosinas SYK (spleen tyrosine kinase), BTK (Bruton's tyrosine kinase) y PI3K (phosphoinositide 3-Kinase)<sup>(1)</sup>. (Imagen 1).



**Imagen 1:** Estructura del receptor B.

Numerosos estudios<sup>(1,2,3)</sup> han demostrado que la activación de BCR en Leucemia Linfática Crónica se asocia a regulación positiva en la expresión de moléculas de adhesión CXCR4 y CXCR5 en la superficie celular e incremento de la migración de células leucémicas hacia CCLX12 y CCLX13 en los nichos de supervivencia o centros proliferantes (ganglios linfáticos). A su vez, desencadena señales de proliferación y supervivencia, tales como MAP Kinasas,

activación RAS, movilización de calcio, Protein-Kinasa C y activación NF-KB, que cumplen un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad. (Imagen 2)

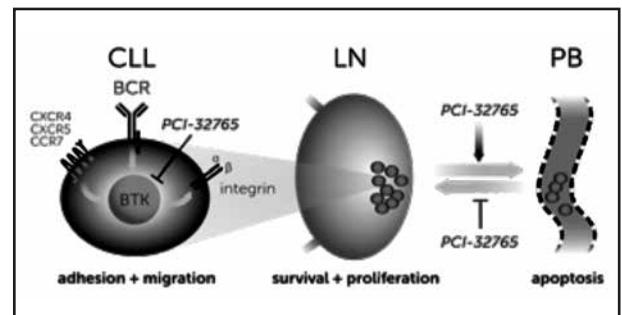


**Imagen 2:** Microambiente en LLC.

Por otro lado, tras la estimulación de BCR, las células leucémicas secretan citoquinas y quimioquinas, (entre ellas CCL3 y CCL4) responsables de la activación de linfocitos T CD4+.

En otras neoplasias B, como Linfoma de Manto (LCM), la activación de BCR depende de mutaciones en ITAMs y en CARD11 (caspase recruitment domain 11). En forma adicional, se ha reportado una alta incidencia de amplificación del gen PI3KCA, que contribuye a la estimulación de las vías de señalización intracelular dependientes de BCR.

Ibrutinib, previamente llamado PCI 32765, se une de manera específica e irreversible al residuo cisteína 481 en el sitio activo de BTK, inhibiendo su fosforilación y actividad enzimática. De esta manera<sup>(2,3)</sup> (Imagen 3):



**Imagen 3:** Ibrutinib, mecanismo de acción

- induce apoptosis en la célula B neoplásica.
- inhibe la migración de la célula B hacia los nichos de supervivencia y la adhesión celular, generando una redistribución de células leucémicas desde los tejidos linfoides hacia la sangre periférica.
- induce una regulación negativa de CCL3 y CCL4.

La administración oral, en una toma diaria, produce una inhibición irreversible del target terapéutico, sostenida por 24 hs. Por su mecanismo de acción, el inicio del tratamiento se asocia a una linfocitosis periférica, más importante en pacientes con LLC, con un pico máximo alrededor de los 30 días, luego declina lentamente. Este hallazgo no debe ser interpretado como respuesta subóptima o falta de respuesta, sino como un efecto secundario al tratamiento. En forma concomitante se observa una rápida reducción del tamaño de las adenopatías y esplenomegalia, como así también una rápida mejoría de las citopenias. (Imagen 4)<sup>(4)</sup>.

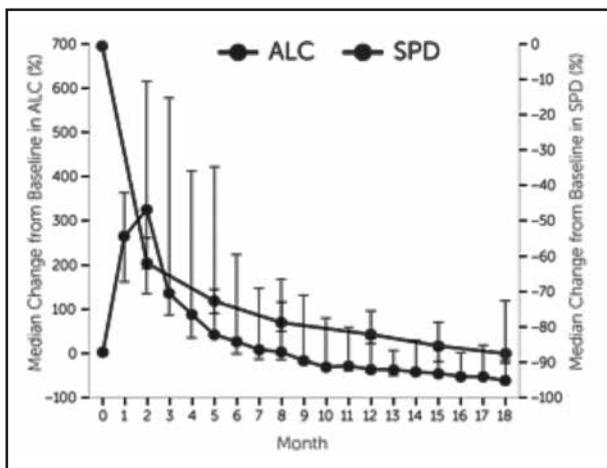


Imagen 4: Linfocitosis y respuesta nodal

En estudios fase 1, Ibrutinib demostró actividad antitumoral en varios subtipos de linfomas no Hodgkin de estirpe B.

### Ibrutinib en LLC

Ibrutinib monoterapia fue evaluado en un estudio multicéntrico, randomizado, fase 1b-2, en pacientes con LLC y Linfoma linfocítico (n:116): mayores de 65 años vírgenes de tratamiento, recaídos o refractarios (R/R) y un subgrupo de R/R de alto riesgo<sup>(4)</sup>. En el grupo de pacientes R/R, el 68% de los mismos habían recibido 3 o más líneas terapéuticas previas. El objetivo del estudio fue evaluar seguridad de la

dosis 420 mg versus 840 mg/día y eficacia.

En el grupo de R/R (n: 81), se observó remisión global (RG) en el 71% de los pacientes, la mayoría respuestas parciales (RP) y RP con linfocitosis. La respuesta fue independiente de factores de riesgo clínicos y genómicos presentes al diagnóstico: estadio avanzado, número de terapias previas y delección 17p. A su vez, la RG fue la misma con ambas dosis (420 vs 840 mg/día). Cabe destacar que la respuesta alcanzada es tiempo dependiente, que se observó un incremento de RC/RP tras el seguimiento de los pacientes como asimismo una disminución del porcentaje de RP con linfocitosis. (Imagen 5). La duración mediana de la respuesta no alcanzada al momento de la publicación.

A 30 meses, el 95.8% de los pacientes vírgenes de tratamiento y el 69.7% de los R/R se encontraban libres de progresión de enfermedad. La SLP en los pacientes con delección 17 p fue de 57% versus 81% en el grupo de riesgo estándar.

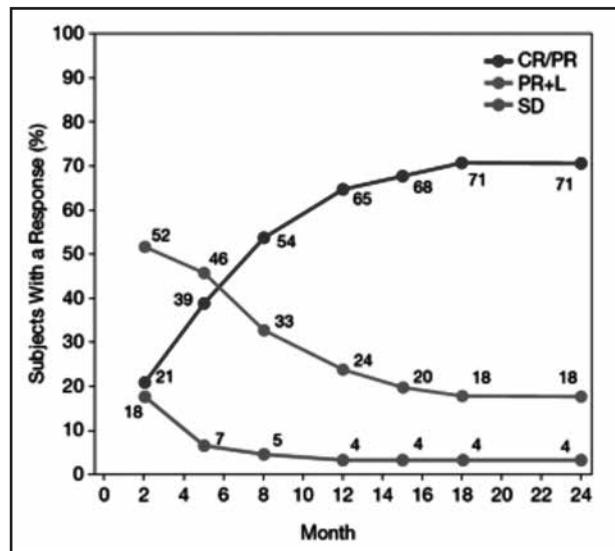


Imagen 5. Curva de respuesta en el tiempo.

Recientemente han sido publicados los resultados del estudio RESONATE<sup>(5)</sup>, multicéntrico, fase 3, que evaluó la eficacia del tratamiento con Ibrutinib 420 mg/día versus Ofatumumab en pacientes con LLC/linfoma linfocítico previamente tratados, no candidatos a análogos de purinas (corta duración de respuesta post inmunoterapia, comorbilidades, edad 70 años o mayor y/o delección 17p.)

Ibrutinib demostró superioridad sobre Ofatumumab en cuanto a duración de la respuesta (no alcanzada vs 8.1 meses, seguimiento mediana 8.1

meses,  $p < 0.001$ ), respuesta global (42.6% vs 4.1%,  $p < 0.001$ ) y sobrevida global a 12 meses (90% vs 81%). Esta ventaja en los resultados con Ibrutinib también se observó en el grupo de pacientes con alto riesgo genético y / o refractarios a fludarabina.

Estudios fase 3 están evaluando los efectos de Ibrutinib en pacientes con LLC vírgenes de tratamiento.

### **Ibrutinib en Linfoma de Manto**

La eficacia de Ibrutinib en Linfoma de Manto R/R a al menos una línea previa fue evaluada en un estudio fase 2<sup>(6)</sup>, multicéntrico, de rama única, con una dosis de 560 mg/día, hasta progresión o toxicidad inaceptable. La mediana de edad en este grupo de pacientes fue 68 años. El 86% se incluían en grupo de riesgo intermedio-alto según score MIPI simplificado. El objetivo primario fue evaluar respuesta global.

La tasa de RG fue de 68% con 21% de RC. El tratamiento previo con Bortezomib no tuvo impacto en la respuesta. Tras un seguimiento mediano de 15.3 meses, la duración de la respuesta fue de 17.5 meses, con una SLP de 13.9 meses y una SG no alcanzada. La SG estimada a 18 meses fue de 58%.

En la actualidad, numerosos ensayos clínicos están estudiando la eficacia de Ibrutinib asociado a inmunoterapia en pacientes recaídos así como también en primera línea en pacientes añosos no candidatos a terapias intensivas.

### **Toxicidad. Eventos Adversos**

Ibrutinib ha mostrado un perfil de toxicidad favorable, con bajo porcentaje de eventos adversos severos en los pacientes tratados.

El evento adverso no hematológico más frecuente es la diarrea, 50% de los pacientes, en la mayoría de los casos grado 1-2 y responde a agentes reguladores del tránsito intestinal. Otros eventos descriptos: fatiga, náuseas, pirexia, edema periférico, artralgias, infecciones del tracto respiratorio superior; por lo general leves y en muchos casos resuelven sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

La toxicidad hematológica grado 3-4 incluye neutropenia (20-29%), trombocitopenia (5-17%) y anemia (0-9%). Se recomienda un monitoreo mensual de los recuentos celulares.

Se ha observado un aumento del riesgo de hemorragias en los pacientes tratados con Ibrutinib, grado 3-4 en 6% de los mismos. En la mayoría de los trabajos publicados el desarrollo de hematoma sub-

dural o sangrado mayor se asoció a terapia antiagregante o anticoagulante con warfarina.

En pacientes con factores de riesgo cardíaco o antecedente de arritmias se han reportado la ocurrencia de fibrilación o aleteo auricular. Se recomienda un control periódico en pacientes con riesgo para este evento.

### **Dosis y Administración**

Presentación en cápsulas de 140 mg.

La dosis indicada en Linfoma de Manto es 560 mg/día y en Leucemia Linfática Crónica 420 mg/día. En ambos casos, en una sola toma diaria.

Ibrutinib se metaboliza a nivel hepático. Pacientes con niveles de transaminasas séricas ALT y AST  $> 3.0$  límite normal superior fueron excluidos de los estudios clínicos. Aún no hay suficiente evidencia para recomendar ajuste de dosis en pacientes con deterioro en la función hepática.

La excreción de metabolitos de Ibrutinib en orina es menor al 10% de la dosis. No existe contraindicación para empleo en pacientes con clearance de creatinina  $> 25$  ml/min.

Contraindicado en el embarazo.

### **Conclusiones**

La terapia con Ibrutinib nos ofrece un nuevo escenario en el tratamiento de pacientes con Linfomas no Hodgkin B recaídos y/o refractarios, con un mecanismo de acción dirigido a un blanco específico, BTK, con la consiguiente inhibición de vías de señalización intracelular asociadas a BCR y un perfil de toxicidad aceptable. El desafío hoy es definir su efectividad en primera línea terapéutica, en monoterapia o asociado a inmunoterapia.

### **Declaración de conflictos de interés:**

La autora declara haber percibido honorarios por conferencias, Laboratorio Janssen.

### **Bibliografía**

1. Burger J, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends in Immunology* 2013; 34 (12): 592-601.
2. Rooij M, Kuil A, Geest C et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012, 119 (11):2590-94.

3. Robak T, Robak P. BCR signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia and Related Inhibitors Currently in Clinical Trials. *International Reviews of Immunology* 2013; 32: 358-76.
4. Byrd J, Furman R, Coutre S et al. Targeting BTK with Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2013; 369: 32-42.
5. Byrd J, Brown J, O'Brien S et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New Engl J Med* 2014; 371: 213-23.
6. Wang M, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-cell Lymphoma. *New Engl J Med* 2013; 369: 507-16.