

Ibrutinib v hematologii

Jana Fečková Mihályová¹, Juraj Ďuraš^{1,2}, Jana Zuchnická¹, Michal Kaščák¹, Roman Hájek^{1,2}

¹Klinika hematologie, Fakultní nemocnice Ostrava

²Klinika hematologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Poznání funkce B-buněčného receptoru a jeho signalizační kaskády umožnilo vývoj molekul, které inhibují jednotlivé enzymy této dráhy. Ibrutinib je inhibitor Brutonovy tyrozinkinázy, která má klíčové postavení v přenosu signálu tohoto receptoru. V současné době je preparát registrovaný pro léčbu relabující a refrakterní B-chronické lymfocytární leukemie, primoterapii B-chronické lymfocytární leukemie s průkazem delece krátkého raménka chromozomu 17 nebo mutace genu TP53, léčbu relapsu lymfomu z plášťových buněk a dále pro léčbu nově léčené a relabující Waldenströmovy makroglobulinemie. V práci je blíže popsán mechanismus účinku a výsledky klinických studií hodnotící efektivitu a bezpečnost tohoto preparátu.

Klíčová slova: ibrutinib, Brutonova tyrozinkináza, chronická lymfocytární leukemie, folikulární lymfom, lymfom z buněk plášťové zóny, difúzní velkobuněčný lymfom, Waldenströмова makroglobulinemie.

Ibrutinib in hematology

Knowing the function of B cell receptor and its signaling cascade enabled the development of the new molecules that inhibit the enzymes of this pathway. Ibrutinib is the inhibitor of Bruton's tyrosin kinase which has the key role in the transmission of signals from this receptor. Nowadays, ibrutinib is approved for the treatment of relapsed or refractory B-chronic lymphocytic leukemia, for the first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia with the deletion of the 17p deletion or mutation in the TP53 gen. Moreover, it is approved for the treatment of follicular lymphoma and Waldenström's macroglobulinemia. In our work, there is a closer description of the mechanism of action, the results of clinical trials, drug efficacy and safety observed in clinical trials.

Key words: ibrutinib, Bruton tyrosine kinase, chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, Waldenström's macroglobulinemia.

Úvod

V roce 1952 byl poprvé popsán vrozený, na chromozom X vázaný imunodeficit, Brutonova agamaglobulinémie (1). Nemoc byla pojmenovaná podle svého objevitele, amerického pediatra Ogdena Brutona. Příčinou je mutace genu kódujícího Brutonovu tyrozinkinázu (BTK). Enzym má důležité postavení ve vývoji a diferenciaci B-lymfocytů (2) a jeho objev byl významný i pro výzkum dalších B-buněčných onemocnění.

V patogenezi B lymfoproliferací se uplatňuje aktivní signalizace drahami B-buněčného receptoru (BCR). (BTK) je součástí těchto drah a její inhibice se proto stala zajímavým cílem léčby.

Ibrutinib (PCI-32765) je perorální selektivní inhibitor BTK, který byl Food and Drug Administration poprvé registrován k léčbě lymfomu z buněk plášťové zóny v roce 2013. V České republice je mimo klinické studie dostupný od roku 2015. Může být indikován u chronické lymfocytární leukemie, lymfomu z buněk plášťové zóny a Waldenströmovy makroglobulinémie (podrobně v části věnované klinickému využití). Aktuální úhrada léku podléhá schvalování revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. Kombinované režimy ibrutinibu s monoklonální protilátkou, chemoimunoterapií, inhibitory Bcl2, ale i další generace inhibitorů BTK (APC-196, ONO-4095,

CC-292) jsou testované v několika probíhajících klinických studiích (3–5).

V této práci je blíže popsán mechanismus účinku a výsledky léčby hodnotící efektivitu a bezpečnost tohoto preparátu.

Mechanismus účinku

B-buněčný receptor (BCR) je transmembránový protein, který sehraává klíčovou roli v aktivaci B lymfocytů, jejich proliferaci a produkci protilátek. Po navázání antigenu se aktivuje několik signálních drah a současně je antigen buňkou zpracován, exprimován na jejím povrchu a prezentován pomocným T lymfocytům (Th) (6). Jednou z klíčových kináz těchto signálních drah

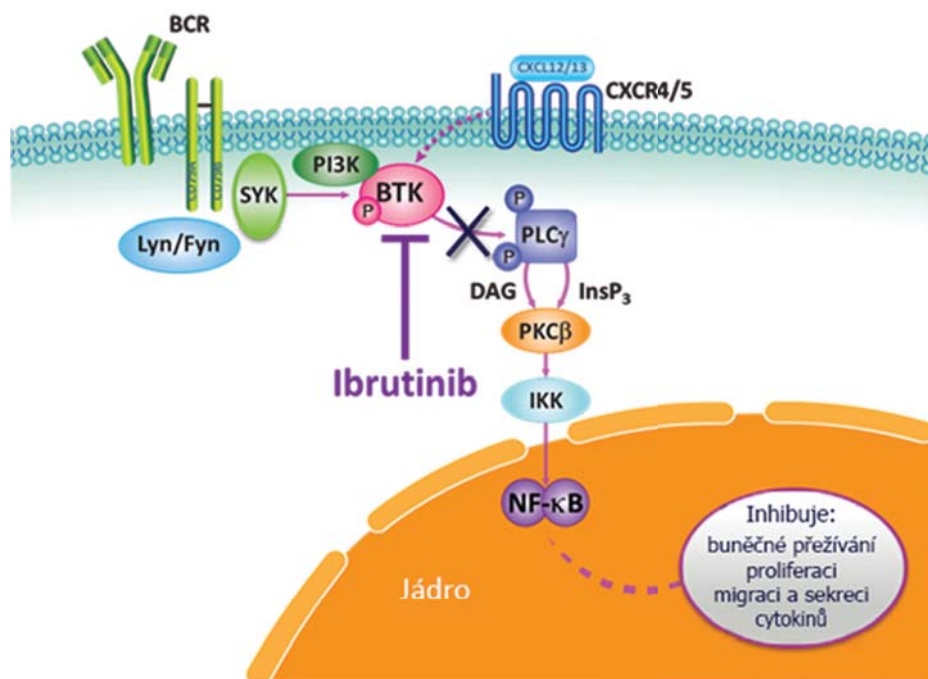
je BTK, enzym, který po své fosforylaci aktivuje fosfolipázu $\text{C}\gamma 2$ ($\text{PLC}\gamma 2$). V navazujících krocích hydrolyzuje fosfatidylinositoldifosfát (PIP_2) na diacylglycerol (DAG) a inositoltrifosfát (IP_3), mobilizuje intracelulární vápník a aktivuje další molekuly (AKT , MAP kinázu, NFKB) (7). Zúčastňuje se i přenosu signálů z jiných buněčných receptorů (CXCR4 , BFSF-R , TLR4), které regulují růst a migraci nádorových buněk (8, 9). Aktivní signalizace drahami BCR a BTK nezávisle na specifickém antigenu hraje významnou roli v etiopatogenezi B-lymfoproliferativních onemocnění (chronická lymfocytární leukemie – CLL, lymfom z malých lymfocytů – SLL, lymfom z pláštových buněk – MCL, difuzní velkobuněčný lymfom – DLBCL, folikulární lymfom – FL, mnohočetný myelom – MM, Waldenströмова makroglobulinemie – WM i další) (10).

Ibrutinib (PCI-32765), chemicky 1-[(3R)-3-[4-amin-3-(4-fenoxypheyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-on, je malá molekula s empirickým vzorcem $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ s molekulární hmotností 440.50. Jde o první ireverzibilní perorální (iBTK). Vytvořením kovalentní vazby s cysteinovým reziduem kinázy (Cys 481) brání její fosforylaci a blokuje signální dráhy BCR a dalších receptorů. Znemožňuje přežívání a proliferaci nádorových B lymfocytů, brzdí jejich migraci a inhibuje sekreci některých cytokinů (CCL3, CCL4) (11). Kompletní inhibice BTK je dosaženo při užití minimálně 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti, přičemž nebyla stanovena hladina maximální tolerovatelné dávky (12). Ibrutinib není inhibitorem zcela selektivním, kromě BTK byl popsán inhibiční efekt i na další kinázy aktivní v normálních i nádorových B-lymfocytech (12).

Farmakokinetika

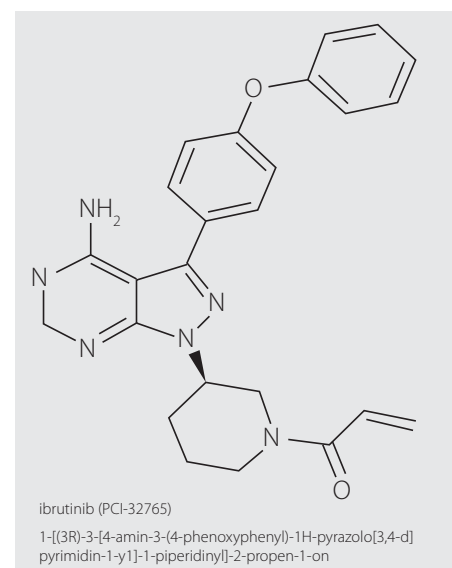
Farmakokinetika ibrutinibu se u jednotlivých onemocnění liší jen minimálně. Po perorálním podání je rychle absorbován s průměrnými vrcholovými koncentracemi v plazmě po 1–2 hodinách po užití (12). S jídlem se absorpce

Obr. 1. Ibrutinib – mechanismus účinku



zvyšuje dvoj- až čtyřnásobně a v aktivní formě setrvává 24 hodin. Metabolizován je v játrech, především cytochromem P450 (CYP3A4) (13) s eliminačním poločasem 4–6 hodin. Renální vylučování je zanedbatelné. S ohledem na uvedené u pacientů s renální insuficiencí není potřebná úprava dávkování, u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jaterních funkcí je doporučena redukce dávek a podávání ibrutinibu u pacientů s těžkou poruchou jaterní není doporučováno. Metabolizace cytochromem CYP3A4 je podkladem pro klinicky významné lékové interakce při současném podávání silných inhibitorů a induktorů CYP3A4 (tabulka 5). In vitro byl prokázán i jeho inhibiční vliv na transport glykoproteinu P. Proto se doporučuje minimalizovat potenciální interakce s jeho substráty (digoxin, metotrexát) užitím alespoň 6 hodin před nebo 6 hodin po podání iBTK. Z důvodů závažné trombocytopenie je kontraindikované současné užívání antagonistů vitamínu K a opatrnost je třeba věnovat i antiagregační terapii.

Obr. 2. Ibrutinib



Nežádoucí účinky

Spektrum nežádoucích účinků je ve srovnání se standardní chemoterapií odlišné. Ve většině případů jde o nezávažné komplikace (stupeň 1–2), nevyžadující přerušení léčby. Nejčastěji jsou to průjemy, únava, infekce, zejmé-

Tab. 1. Hematologická a specifická nehematologická toxicita ibrutinibu gr. 3–4

| Studie | Fáze | Indikace | Počet pacientů (n) | Anemie % (n) | Neutropenie % (n) | Trombocytopenie % (n) | Fibrilace síní % (n) | Krvácení % (n) | Infekce (pneumonie) % (n) |
|----------------------|------|-------------|--------------------|--------------|-------------------|-----------------------|----------------------|----------------|---------------------------|
| Byrd et al., 2013 | I-II | R/R CLL/SLL | 85 | 6 % (5) | 15 % (13) | 6 % (5) | 4 % (3) | 4,7 % (4) | 12 % (10) |
| Byrd et al., 2014 | III | R/R CLL/SLL | 195 | 8 % (15) | 14 % (26) | 4 % (8) | 3 % (6) | 1 % (2) | 5 % (9) |
| O'Brien et al., 2014 | I-II | CLL/SLL | 31 | 0 % (0) | 3 % (1) | 3 % (1) | 6,5 % (2) | - | - |
| Wang et al., 2013 | II | R/R MCL | 111 | 10 % (9) | 16 % (18) | 11 % (12) | 4,5 % (5) | 4,5 % (5) | 6 % (7) |
| Treon et al., 2015 | II | R/R WM | 63 | 2 % (1) | 14 % (9) | 12,7 % (8) | 2 % (1) | 6,3 % (4) | 8 % (5) |

Tab. 2. Ibrutinib – publikované studie N-HL, CLL, SLL

| Studie | fáze | Indikace | předchozí léčebné linie (median) | n | režim | ORR % (n) | CR % (n) | PFS | OS |
|--|------|---------------------------|----------------------------------|-----|---|------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------|
| NCT00849654 Study of the Safety and Tolerability of PCI-32765 in Patients With Recurrent B Cell Lymphoma (PCYC-04753) (Advani et al., 2013) | I | R/R NHL, CLL, SLL, MM, WM | 3 | 50 | ArmA: ibrutinib p.o., eskalovaná dávka 1,25–17,5 mg/kg/den, D1–28, 35denní cyklus ArmB: ibrutinib p.o., 8,3 mg/kg/den a 560 mg/den, kontinuálně, 35denní cyklus | 60% (30) | 16% (8) | 13,6 m (median) | 40% (v 18. m) |
| NCT01105247 Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia (Byrd et al., 2013) | I/II | R/R CLL/SLL | 4 | 85 | ArmA: ibrutinib p.o. 420 mg/den ArmB: ibrutinib p.o., 840 mg/den kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity | 71% (36) 71% (24) | 4% (2) 21% (5) | 75% (v 26. m) | 83% (v 26. m) |
| NCT01578707 A Phase 3 Study of Ibrutinib (PCI-32765) Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (RESONATE™) (Byrd et al., 2014) | III | R/R CLL/SLL | 3 | 391 | ArmA: ibrutinib 420 mg/d p.o., kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity ArmB: ofatumumab i.v., 28denní cyklus, do PD nebo netolerovatelné toxicity, max 12 dávek | 63% (122) 4% (8) | 0% (0) 0% (0) | median nedosažen 8,1 m | 90% 81% (v 12. m) |
| NCT01744691 A Multicenter Phase 2 Study of PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) With 17p Deletion (O'Brien et al., 2014a) | II | R/R CLL/SLL | 2 | 144 | ibrutinib 420 mg/d p.o., kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity | 83% (119) | 5% (3) | 79,3% (v 12. m) | neuvedeno |
| NCT01611090 A Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma https://www.jnj.com/news/all/Ibrutinib-IMBRUVICA-HELIOS-Interim-Analysis-Study-Data-Show-Significant-Reductions-in-Risk-of-Progression-or-Death-Patients-with-Previously-Treated-Chronic-Lymphocytic-Leukemia | III | R/R CLL/SLL | neuvedeno | 578 | ArmA: ibrutinib p.o., bendamustin i.v. rituximab i.v. ArmB: Placebo p.o., bendamustin i.v., rituximab i.v. 28denní cyklus, 6 cyklů BR, ibrutinib kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity | 83% (240) 68% (197) | 10% (29) 3% (9) | 79% 24% (v 18. m) | neuvedeno |
| NCT01520519 Phase 2 Study of the Combination of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 and Rituximab in High-Risk Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma Patients (Burger et al., 2014) | II | R/R CLL/SLL | 0–4 | 40 | ibrutinib 420 mg/d p.o., kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity rituximab i.v., celkem 6 dávek 28denní cyklus | 95% (38) | 8% (3) | 78% (v 18. m) | 84% (v 18. m) |
| NCT01105247 Safety of PCI-32765 in Chronic Lymphocytic Leukemia (O'Brien et al., 2014b) | I/II | dosud neléčená CLL | 0 | 31 | ArmA: ibrutinib p.o. 420 mg/d ArmB: ibrutinib 840 mg/d kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity | 71% (22) | 13% (4) | 96,3% (v 24. m) | 96,6% (v 24. m) |
| NCT01722487 A Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE™-2) (Burger et al., 2015) | III | dosud neléčená CLL | 0 | 269 | ArmA: ibrutinib p.o. 420 mg/d, kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity, ArmB: chlorambucil p.o., celkem 12 cyklů 28denní cyklus | 86% (117) 35% (47) | 4% (5) 2% (3) | median nedosažen 19 měsíců | 98% 85% (v 24. m) |
| NCT01236391 Safety and Efficacy of PCI-32765 in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (MCL) (PCYC-1104-CA) (Wang et al., 2013) | II | R/R MCL | 3 | 111 | ibrutinib p.o. 560 mg/d, kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity | 68% (75) | 21% (23) | 13,9 m (median) | 58% (v 18. m) |
| NCT01614821 Ibrutinib (PCI-32765) in Waldenstrom's Macroglobulinemia (Trean et al., 2015) | II | R/R WM | | 63 | ibrutinib p.o. 420 mg/d, kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity | 91% (57) | 0% | 9,6 m (median) | 95,2% (v 24. m) |

| | | | | | | | | | |
|---|----|-----------|---|----|--|--|---------------|------------------------------------|-------------------|
| NCT01325701 Safety and Efficacy Study of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (Wilson et al., 2015) | II | R/R DLBCL | 3 | 58 | ibrutinib p.o. 560 mg/d, kontinuálně do PD nebo netolerovatelné toxicity | ABC DLBCL: 37% (14/38) GCB DLBCL: 5% (1/20) | 16% (6) 0% | 2,02 m (median) 1,31 m (median) | 10,31 m 3,35 m |
|---|----|-----------|---|----|--|--|---------------|------------------------------------|-------------------|

R/R – relabující, a/nebo refrakterní, NHL – non Hodgkinské lymfomy, CLL – chronická lymfocytární leukemie, SLL – lymfom z malých lymfocytů, MCL – mantle cell lymfom, DLBCL – difúzní velkobuněčný lymfom, ABC DLBCL – z aktivovaných B-buněk, GCB DLBCL – z buněk germinálního centra, FL – folikulární lymfom, WM – Waldenströмова makroglobulinemie, i. v. – intravenózně, p. o. – perorálně, PD – progresse onemocnění, m – měsíc

na respirační (horních i dolních cest dýchacích), nevolnost, pyrexie (14–18). Toxicita vyššího stupně (stupeň 3–4) je především hematologická (tabulka 1), z nehematologických jsou to infekční komplikace (pneumonie) (tabulka 1), nechutenství a nauzea (14–18). Specifické projevy léčby (lymfocytóza, krvácení, fibrilace síní) vyplývají z inhibice BTK a enzymů, které jsou na aktivitě kinázy závislé, podrobně se jim věnujeme níže. Jak zásadní a limitující bude toxicita kombinovaných režimů, ozřejmí běžící klinické studie.

Lymfocytóza

Vzestup celkového počtu lymfocytů v periferní krvi je typickým jevem úvodní fáze terapie CLL a vyvine ji asi 20 % pacientů (19). U ostatních B-lymfoproliferativních onemocnění lymfocytóza nebývá tak výrazná. Rychlá redukce velikosti lymfatických uzlin (LU) je asociovaná s redistribucí maligních B-lymfocytů (20), které v periferní krvi přežívají pravděpodobně díky aktivitě signálních drah nezávislých na BTK. Tyto buňky již neproliferují a jeví se nefunkční (19). Maximální nárůst nastává kolem čtvrtého týdne a k poklesu dochází v průběhu osmého až dvanáctého měsíce (19, 21). Dlouhé období lymfocytózy bylo pozorované zejména u pacientů s příznivými prognostickými ukazateli (delece 13q, mutovaný IGVH) (19). Projevy leukostázy byly výjimečné, a to při hodnotách lymfocytů nad $500 \times 10^9/l$ (21). Samotná lymfocytóza by proto neměla být indikací k přerušení léčby a měla by být zohledněna v hodnocení léčebné odpovědi (22).

Krvácení

S krvácivými komplikacemi se v průběhu terapie setkáváme až u poloviny pacientů. Asi v 5 % jde o závažné krvácení (stupeň 3–4), které je ve většině případů provázené traumatem (14, 15) a konkomitantním užíváním antiagregační nebo antikoagulační léčby (23). Poraněním cévní stěny se obnaží kolagen, na

Tab. 3. Dávkovací schéma v indikacích schválených v České republice k roku 2016

| Diagnóza | Dávka | Délka užívání |
|--|--------------------------|--|
| Chronická B-lymfocytární leukemie | 420 mg p.o. jednou denně | kontinuálně ve 28denním cyklu do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity |
| Lymfom z plášťových buněk | 420 mg p.o. jednou denně | kontinuálně ve 28denním cyklu do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity |
| Waldenströмова makroglobulinemie | 560 mg p.o. jednou denně | kontinuálně ve 28denním cyklu do progresse onemocnění nebo nepříjemné toxicity |

Vysvětlivky: p. o. – perorální

Tab. 4. Úprava dávkování po odeznění nehematologické toxicity a hematologické toxicity

| Nežádoucí účinek | Chronická B-lymfocytární leukemie/ lymfom z plášťových buněk | Waldenströмова makroglobulinemie |
|-------------------|--|----------------------------------|
| 1. epizoda | 420 mg p.o. jednou denně | 560 mg p.o. jednou denně |
| 2. epizoda | 280 mg p.o. jednou denně | 420 mg p.o. jednou denně |
| 3. epizoda | 140 mg p.o. jednou denně | 280 mg p.o. jednou denně |
| 4. epizoda | Vysadit | Vysadit |

Vysvětlivky: p. o. – perorálně

Komentář: Přerušení léčby je indikované při každém novém výskytu nebo zhoršení nehematologické toxicity stupně ≥ 3 a hematologické toxicity stupně ≥ 4 . Po ústupu nežádoucích účinků na stupeň 1 nebo při úplném uzdravení může být léčba obnovena v počáteční dávce. Při další recidivě nežádoucího účinku je indikovaná redukce denní dávky o 140 mg, při nedostatečném efektu lze zvážit další snížení dávky o 140 mg. Pokud nežádoucí účinky přetrvávají nebo recidivují, ibrutinib je nutné vysadit.

Tab. 5. Doporučená úprava dávkování při současném užívání inhibitorů cytochromu CYP3A4

| | Účinná látka | Úprava dávkování |
|---------------------------------------|--|---|
| Silný inhibitor CYP3A4 | ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klarithromycin, telithromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat | vysadit inhibitor CYP3A4/ ibrutinib 140 mg jednou denně pokud nelze inhibitor CYP3A4 vysadit/ ibrutinib dočasně vysadit (po dobu 7 dnů nebo méně) |
| Středně silný inhibitor CYP3A4 | vorikonazol, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, darunavir, ritonavir, diltiazem, flukonazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron, dronedaron, grepfruitová šťáva, pomeranč | vysadit inhibitor CYP3A4/ ibrutinib 140 mg jednou denně po celou dobu užívání inhibitoru CYP3A4 |
| Slabý inhibitor CYP3A4 | azythromycin, fluvoxamin | není indikovaná redukce |
| Induktory CYP3A4 | rifampicin, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná | vysadit induktor CYP3A4/ pokud nelze vysadit sledovat trvání/ ztrátu účinku léčby |

Komentář: Současné užívání inhibitoru CYP3A4 zvyšuje expozici ibrutinibu. U slabých inhibitorů bylo prokázáno zvýšení plochy pod křivkou (AUC) < 2 krát, u středně silných inhibitorů 5–9krát, u silných inhibitorů 14–24krát. Současné užívání induktorů CYP3A4 snižuje účinek ibrutinibu. U silných induktorů – rifampicin bylo prokázáno snížení AUC o 90 %.

který se pomocí von Willebrandova faktoru (VWF) vážou trombocyty svými glykoproteinovými (GP) receptory. Součástí signální dráhy jednoho z receptorů, GPVI, je BTK a protein-tyrozin kináza Tec. Aktivita obou kináz je při terapii ibrutinibem nižší, v důsledku čeho dochází k poruše agregace trombocytů (primární hemostáze) (24, 25) a oslabená je i vazba trom-

bocytů s VWF (26). Akutní komplikace vyžadující urgentní zásah by měly být zvládnuté substitucí trombokoncentrátem a přerušením léčby (12). U plánovaných intervenčních zákroků je třeba počítat s úpravou primární hemostázy do 3–5 dnů od vysazení ibrutinibu. Závažné krvácivé projevy jsou limitujícím faktorem pro pokračování v léčbě (26).

Fibrilace síní

Fibrilace síní se vyskytuje u všech skupin testovaných pacientů a v průměru postihuje 3,5–6,5 % (stupeň 3–4) nemocných s CLL, MCL a WM (14, 15, 16, 17, 18, 27). Příčina vzniku je pravděpodobně v inhibici intracelulární signální dráhy PI3k-AKT v kardiomyocytech (28–30). Kardioprotektivní izoforma PI3k (fosfatidylinositol-3-fosfatázy) je přítomná v srdeční tkáni osob se sinusovým rytmem a u pacientů s atakou fibrilace síní je její aktivita menší (29, 30). Antikoagulační léčba je limitovaná častou trombocytopenií doprovázenou krvácivými komplikacemi. Současné užívání antagonistů vitamínu K a ibrutinibu je kontraindikováno a pacienti jsou ve většině případů léčeni nízkomolekulárním heparinem. Fibrilace síní je komplikací, která vyžaduje přerušování a v některých případech i ukončení terapie.

Rezistence

Příčinou primární rezistence vůči ibrutinibu, pozorované u 13–43 % pacientů (14, 31), jsou pravděpodobně mutace v kinázách signálních drah distálně od BTK (MAPK, PI3K) (32). Sekundární rezistence (15) vzniká v různě dlouhém období po primární odpovědi přibližně u 30 % pacientů. Příčiny mohou být různé. U CLL byly pozorovány mutace na úrovni spojení cysteinu se serinem (C481S) ve vazebném místě BTK (33) a/nebo mutace fosfolipázy $\text{C}\gamma 2$ (PLC $\gamma 2$) (33, 34). Za získanou rezistenci u MCL je zodpovědná mutace C481S (35), zatímco u WM rezistentní k ibrutinibu byly pozorovány změny v receptoru CXCR4 (36) a u difúzního velkobuněčného lymfomu z aktivovaných B-buněk (ABC DLBCL) defekt proteinu CARD11 (37). V důsledku uvedených změn dochází buď k ireverzibilní vazbě ibrutinibu na BTK (enzym není kompletně blokován a zachovává si částečnou funkci), nebo jsou signální dráhy maligních buněk aktivované nezávisle na funkci BTK (33). K překonání rezistence se nabízí využití molekul vážících se na jiné místo BTK nebo inhibice jiné kinázy. Účinné mohou být i Bcl-2 inhibitory nebo jejich kombinace s inhibitory B buněčného receptoru (38).

Klinické využití

Ibrutinib je zatím nejúčinnějším IBCR v terapii hematologických onemocnění. Oficiální součástí klinické praxe se stal v roce 2013, kdy byl Food and Drug Administration registrován k terapii MCL pro pacienty s minimálně jednou předchozí léčebnou linií. K rozšíření indikací do-

šlo v roce 2014, kdy se ibrutinib stal lékem volby pro relabující nebo refrakterní (R/R) CLL s delecí krátkého raménka chromozomu 17 (del17p) nebo mutací TP53. O dva roky později došlo ke zrušení omezení vztahujícího se na přítomnost del17p nebo mutaci TP53 a rovněž byl schválen k terapii CLL v první linii. V meziobdobí, v roce 2015, Food and Drug Administration umožnila jeho užívání v léčbě WM. V České republice je ibrutinib schválen v terapii R/R CLL/SLL a jako primární léčba pro pacienty s del17p nebo mutací TP53. Dalšími indikacemi jsou R/R MCL a R/R WM a u WM i léčba první linie pacientů, kteří nejsou schopni podstoupit chemoimunoterapii.

První publikovaná data uveřejnily výsledky studie fáze I, ve které bylo 56 pacientů s různými typy R/R B lymfoproliferativních onemocnění (NHL, CLL, SLL, MM, WM). Léčebná odpověď (ORR) se hodnotila u 50 z nich. Na terapii zareagovalo 60 % (30/50) a 16 % (8/50) dosáhlo kompletní remise (CR). Medián přežití bez progresu (PFS) byl 13,6 měsíce. Léčba se zahajovala dávkou 2,5 mg/kg jednou denně a postupně se navýšovala do dosažení 12,5 mg/kg v jedné denní dávce. Maximální tolerovatelná dávka dosažena nebyla. Nežádoucí účinky se objevily přibližně u 10 % pacientů, ve většině případů byly nezávažné (stupeň 1–2) a nezávislé od dávky. Nejčastěji se jednalo o únavu, respirační infekce, kašel, průjem, nauzeu (12). Na základě uvedených výsledků je ibrutinib dále testován v monoterapii, v kombinovaných režimech s monoklonální protilátkou, chemoterapií a novými molekulami.

Chronická lymfocytární leukemie

Jde o nejčastější leukemii dospělého věku, při které dochází k akumulaci zralých B-lymfocytů periferní krvi, kostní dřeni a sekundárních lymfatických orgánech (9). I když se řadí mezi indolentní onemocnění, průběh a prognóza jsou ovlivněny přítomností genetických aberací (39, 40). Chronická lymfocytární leukemie zatím není vyléčitelné onemocnění, ale dostupná léčba umožňuje dosažení různě dlouho trvajících remisí.

Monoterapie

Na základě prokázaného efektu v první studii byla iniciovaná fáze I/II pro pacienty s R/R CLL/SLL (průměrně 4 předchozí léčebné linie). Pacienti byli rozděleni do dvou skupin. V první

byl ibrutinib aplikován v dávce 420 mg a v druhé v dávce 840 mg jednou denně. Délka léčebné odpovědi nezávisela na dávce ani přítomnosti prognosticky nepříznivých ukazatelů (del17p, del11, nemutovaný IGVH). Celkové přežití (OS) ve 26 měsících bylo 83 % a PFS 75 %. V obou skupinách odpovědělo na léčbu 71 % (60/85). Maximální tolerovatelná dávka dosažena nebyla a na základě srovnatelné léčebné odpovědi se ve studiích fáze III (léčba první linie i R/R CLL/SLL) používá dávka 420 mg jednou denně, a to v monoterapii i kombinovaných režimech (14).

Studie fáze II, RESONATE™-17, vznikla pro vysoce rizikovou skupinu s del17p nebo mutací TP53 s relabovaným nebo refrakterním onemocněním. Přežití bez progresu ve 12. měsíci dosáhlo 79,3 % (114/144) a na léčbu odpovědělo 82,6 % (119/144) (41).

V další studii fáze I/II byl ibrutinib podáván jako léčba první linie starším pacientům (nad 65 let). V úvodu byli pacienti rozděleni do dvou skupin (420 mg vs. 840 mg jednou denně), ale díky prokázanému efektu z předchozí studie se krátce po zahájení pokračovalo u všech v aplikaci 420 mg. Přežití bez progresu a celkové přežití hodnocené ve dvou letech bylo 96,3 % a 96,6 %. Na léčbu reagovalo 71 % (22/31) pacientů a 13 % (4/71) dosáhlo CR (16).

V randomizované studii fáze III, RESONATE (ibrutinib vs. ofatumumab) určené pro pacienty s R/R CLL, dosáhl ibrutinib signifikantně lepší výsledky. Ibrutinib ve srovnání s ofatumumabem prodloužil medián PFS (nedosažen vs. 8,1 měsíce) a zlepšil roční celkové přežití (90 % vs. 81 %). Na léčbu zareagovalo 63 % (122/195) vs. 4 % (8/196) pacientů, všechny odpovědi byly PR. Nemocní s nepříznivými cytogenetickými změnami (57 %) měli srovnatelné výsledky s pacienty s nízkým rizikem (15).

Ibrutinib jako léčba první linie byl srovnáván s chlorambucilem v monoterapii ve studii fáze III, RESONATE™-2. Terapie iBTK zlepšila dvouleté přežití na 98 % vs. 85 % a při sledování na začátku 19. měsíce medián PFS nebyl dosažen vs. 18,9 měsíce. Z 269 pacientů nad 65 let odpovědělo na léčbu 85 % (116/136) vs. 36 % (48/133) v rámci s chlorambucilem (16).

Kombinované režimy

Studie fáze II pro vysoce rizikovou skupinu CLL testuje kombinaci ibrutinibu a rituximabu (monoklonální protilátka anti-CD20). Publikovaná

data uvádí OS 84 % (v 18. měsíci), ORR 95 % (38/40) a CR 8 % (3/40) (27). Pro další hodnocení je nutné podrobnější a delší sledování srovnávající in vitro účinek. Existují projekty, ve kterých byl efekt těchto dvou léků protichůdný (42).

Výsledky studie fáze III, HELIOS, byly publikované na základě interní analýzy v roce 2015. Konvenční chemoimunoterapie, bendamustin plus rituximab (BR), je srovnávána s kombinací ibrutinibu plus BR. U pacientů s R/R CLL došlo k prodloužení PFS (79 vs. 24 % v 18. měsíci). Na léčbu reagovalo 83 % (240/289) vs. 68 % (197/289) a CR dosáhlo 10 % (29/289) vs. 3 % (9/289) (43).

Lymfom z buněk plášťové zóny

Kromě CLL je efekt ibrutinibu dobře prozkoumán především u MCL a WM. V registrační studii pro MCL (fáze 2) v souboru 111 nemocných s R/R onemocněním s mediánem 3 předešlých linií léčby vedla léčba ibrutinibem v dávce 560 mg denně k celkové léčebné odpovědi u 67 % (75/111) (kompletní remise u 21 %) s mediánem trvání odpovědi 17,5 měsíce. 2leté přežití bez progresu a celkové přežití bylo 31 % (33/111) resp. 47 % (52/111), až 20 % pacientů bylo úspěšně léčeno déle než 2 roky (18, 44).

Waldenströмова makroglobulinemie

Ve studii fáze II u 63 nemocných s relabující nebo refrakterní WM (medián předešlého počtu linií = 2) vedla monoterapie ibrutinibem 420 mg/den k celkové odpovědi u 91 % (16 % velmi dobrá parciální remise, 57 % PR, 17 % minimální léčebná odpověď, 0 % CR). Dosažené léčebné odpovědi byly nezávislé na věku, pohlaví, celkovém stavu (performance status), hodnotě mezinárodního prognostického indexu pro WM (IPSSWM), počtu předešlých linií i klinické situaci (relabující versus refrakterní nemoc). Odhadované PFS a OS ve 2 letech bylo 69 % resp. 95 % (17).

Dosahované léčebné výsledky u WM závisí na přítomnosti resp. absenci mutací 2 základních genů – MYD88 (pro WM je typická mutace MYD88 L265P) a CXCR4 WHIM. Nejvyšší odpovědi jsou dosahované ve skupině pacientů s mutací MYD88 L265P bez současné mutace CXCR4 (ORR 100 %, CR + VGPR + PR u 91 %) následované skupinou s mutací MYD265P a současně mutací CXCR4 WHIM (86 % a 62 %), nejnižší odpovědi byly pozorovány u pacientů s nemutovaným MYD88 i CXCR4 (43 % a 0 %) (17).

V předběžném hodnocení výsledků studie INNOVATE u 31 předléčených pacientů (počet předešlých linií ≥ 3 u 68 % pacientů) s relapsem WM refrakterních k rituximabu byla při průměrné délce sledování 7,7 měsíce léčebná odpověď dosažena u 84 % pacientů (PR a lepší až u 65 %) (45).

Difuzní velkobuněčný B-lymfom

Difuzní velkobuněčný B-lymfom je nejčastějším typem maligního lymfomu v západním světě. Jedná se o heterogenní klinickou jednotku s 2 hlavními molekulárními podtypy – ABC subtyp (subtyp z aktivovaných B-buněk) a GCB subtyp (subtyp z buněk germinálního centra) s odlišným profilem genové exprese. Aktivita signalizační dráhy BCR včetně BTK je charakteristická pro ABC subtyp.

Ve studii fáze I/II vedla monoterapie ibrutinibem 560 mg denně u R/R DLBCL k celkové odpovědi u 37 % (14/38) pacientů s ABC DLBCL (CR u 16 %). Pozorovaný medián PFS byl ovšem krátký, pouze 2,02 měsíce, nicméně 4 pacienti s dosaženou CR setrvávají v remisi déle než rok. Léčebná odpověď závisí na profilu genových aberací – nejvyšší celková odpověď byla pozorovaná u pacientů se současně prokázanou mutací MYD88 i CD79b (80 %; 4/5), pacienti s mutací CD79b bez mutace MYD88 odpovídali v 55,5 % (5/9), naproti tomu pacienti s mutací MYD88 bez

mutace CD79b neodpovídali na terapii vůbec (0 %; 0/7).

Přínos ibrutinibu v kombinaci se standardní imunochemoterapií R-CHOP u DLBCL je předmětem probíhající klinické studie. V další probíhající studii se ibrutinib v kombinaci s rituximabem jeví jako potenciálně zajímavá možnost léčby první linie i u folikulárního lymfomu (46) a dále v kombinačním režimu i pro léčbu relapsu primárních CNS lymfomů (47).

Mnohočetný myelom

Cytotoxická aktivita ibrutinibu na zhoubné plazmatické buňky byla prokázána in vitro (47). V klinické praxi proběhla studie fáze I/II, ve které byla zjištěna jen minimální účinnost ibrutinibu (4 % PR). Aktuálně běží několik studií fáze II pro relabované nebo refrakterní onemocnění s kombinovanými režimy (ibrutinib plus dexametazon, ibrutinib plus pomalidomid plus dexametazon, ibrutinib plus bortezomib plus dexametazon, ibrutinib plus carfilzomib) (NCT01478581, NCT02548962, NCT02902965, NCT01962792).

Závěr

Cílená terapie ibrutinibem významně rozšiřuje současné možnosti léčby CLL i dalších B-lymfoproliferativních onemocnění. Vysoká efektivita při současné poměrně příznivém profilu toxicity a odlišný mechanismus účinku ve srovnání s konvenční chemoterapií umožňují léčbu a zlepšení prognózy i u pacientů nevhodných nebo refrakterních k chemoterapii, včetně vysoce rizikových pacientů s porušenou funkcí tumor supresorového genu TP53. Přes nesporný efekt se nejedná ale o léčbu kurativní. Možnosti dalšího zlepšení výsledků léčby využitím preparátů v kombinačních režimech jako i vývoj nových inhibitorů BTK jsou předmětem klinického výzkumu.

LITERATURA

- Sanford JP, Favour CB, Tribeman MS. Absence of serum gamma globulins in an adult. *N Engl J Med*. 1954; 250(24): 1027–1029.
- Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in human X-linked agammaglobulinemia. 1993. *J Immunol* Baltim Md 1950. 2012; 188(7): 2936–2947.
- Fegan C, Bagshawe J, Salles G, Karlin L, Rule S, Shah N, et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor ONO-4059: Promising Single Agent Activity and Well Tolerated in Patients with High Risk Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). *Blood*. 2014; 124(21): 3328–3328.

- Harb WA, Hill BT, Gabrilove J, Sharman JP, Schreeder MT, Barr PM, et al. Phase 1 Study Of Single Agent CC-292, a Highly Selective Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, In Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood*. 2013; 122(21): 1630–1630.
- Wu J, Zhang M, Liu D. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol* Hematol Oncol. 2016; 9: 21.
- Seda V, Mraz M. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol*. 2015; 94(3): 193–205.
- Cheng S, Ma J, Guo A, Lu P, Leonard JP, Coleman M, et al. BTK

- inhibition targets in vivo CLL proliferation through its effects on B-cell receptor signaling activity. *Leukemia*. 2014; 28(3): 649–657.
- Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy. *Int Rev Immunol*. 2012; 31(2): 119–132.
- Burger JA. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia is changing the therapeutic landscape. *Curr Opin Oncol*. 2012; 24(6): 643–649.
- Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107(29): 13075–13080.

11. Ponader S, Chen S-S, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood*. 2012; 119(5): 1182–1189.
12. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765) Has Significant Activity in Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. *J Clin Oncol*. 2013; 31(1): 88–94.
13. Cameron F, Sanford M. Ibrutinib: first global approval. *Drugs*. 2014; 74(2): 263–271.
14. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(1): 32–42.
15. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(3): 213–223.
16. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, Sharman JP, Burger JA, Blum KA, et al. 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(1): 48–58.
17. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015; 372(15): 1430–1440.
18. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369(6): 507–516.
19. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, Lozanski A, Zhong Y, Ruppert AS, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood*. 2014; 123(12): 1810–1817.
20. Rossi D, Gaidano G. Lymphocytosis and ibrutinib treatment of CLL. *Blood*. 2014; 123(12): 1772–1774.
21. Herman SEM, Niemann CU, Farooqui M, Jones J, Mustafa RZ, Lipsky A, et al. Ibrutinib-induced lymphocytosis in patients with chronic lymphocytic leukemia: correlative analyses from a phase II study. *Leukemia*. 2014; 28(11): 2188–2196.
22. Cheson BD, Byrd JC, Rai KR, Kay NE, O'Brien SM, Flinn IW, et al. Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2012; 30(23): 2820–2822.
23. Jones JA, Hillmen P, Coutre S, Tam C, Furman RR, Barr PM, et al. Pattern of Use of Anticoagulation and/or Antiplatelet Agents in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Single-Agent Ibrutinib Therapy. *Blood*. 2014; 124(21): 1990–1990.
24. Atkinson BT, Ellmeier W, Watson SP. Tec regulates platelet activation by GPVI in the absence of Btk. *Blood*. 2003; 102(10): 3592–3599.
25. Quek LS, Bolen J, Watson SP. A role for Bruton's tyrosine kinase (Btk) in platelet activation by collagen. *Curr Biol CB*. 1998; 8(20): 1137–1140.
26. Levade M, David E, Garcia C, Laurent P-A, Cadot S, Michallet A-S, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*. 2014; 124(26): 3991–3995.
27. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, et al. 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(10): 1090–1099.
28. McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA, Schinke-Braun M, Bouwman RD, Hewitt KA, et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110α) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci*. 2007; 104(2): 612–617.
29. McMullen JR, Boey EJH, Ooi JYY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood*. 2014; 124(25): 3829–3830.
30. Pretorius L, Du X-J, Woodcock EA, Kiriazis H, Lin RCY, Marasco S, et al. Reduced phosphoinositide 3-kinase (p110α) activation increases the susceptibility to atrial fibrillation. *Am J Pathol*. 2009; 175(3): 998–1009.
31. Zhang SQ, Smith SM, Zhang SY, Lynn Wang Y. Mechanisms of ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2015; 170(4): 445–456.
32. Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood*. 2015; 126(4): 471–477.
33. Woyach JA, Furman RR, Liu T-M, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014; 370(24): 2286–2294.
34. Zhou Q, Lee G-S, Brady J, Datta S, Katan M, Sheikh A, et al. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase Cγ2, causes a dominantly inherited auto-inflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2012; 91(4): 713–720.
35. Chiron D, Di Liberto M, Martin P, Huang X, Sharman J, Bleuca P, et al. Cell-cycle reprogramming for PI3K inhibition overrides a relapse-specific C481S BTK mutation revealed by longitudinal functional genomics in mantle cell lymphoma. *Cancer Discov*. 2014; 4(9): 1022–1035.
36. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, Xu L, Yang G, Chen J, et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015; 29(1): 169–176.
37. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature*. 2010; 463(7277): 88–92.
38. Cervantes-Gomez F, Lamothe B, Woyach JA, Wierda WG, Keating MJ, Balakrishnan K, et al. Pharmacological and Protein Profiling Suggests Venetoclax (ABT-199) as Optimal Partner with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015; 21(16): 3705–3715.
39. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8(1): 38–47.
40. Malcikova J, Stano-Kozubik K, Tichý B, Kantorova B, Pavlova S, Tom N, et al. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015; 29(4): 877–885.
41. O'Brien S, Jones JA, Coutre S, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Efficacy and Safety of Ibrutinib in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Leukemia with 17p Deletion: Results from the Phase II RESONATE-M17 Trial. *Blood*. 2014; 124(21): 327–327.
42. Da Roit F, Engelberts PJ, Taylor RP, Breij ECW, Gritti G, Rambaldi A, et al. Ibrutinib interferes with the cell-mediated anti-tumor activities of therapeutic CD20 antibodies: implications for combination therapy. *Haematologica*. 2015; 100(1): 77–86.
43. <https://www.nj.com/news/all/ibrutinib-IMBRUVICA-HELIOS-Interim-Analysis-Study-Data-Show-Significant-Reductions-in-Risk-of-Progression-or-Death-in-Patients-with-Previously-Treated-Chronic-Lymphocytic-Leukemia>.
44. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015; 126(6): 739–745.
45. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, et al. Ibrutinib Therapy in Rituximab-Refractory Patients with Waldenström's Macroglobulinemia: Initial Results from an International, Multicenter, Open-Label Phase 3 Substudy (iINNOVATE-M). *Blood*. 2015; 126(23): 2745–2745.
46. Fowler N, Nastoupil L, Vos S de, Knapp M, Flinn IW, Chen R, et al. Ibrutinib Plus Rituximab in Treatment-Naïve Patients with Follicular Lymphoma: Results from a Multicenter, Phase 2 Study. *Blood*. 2015; 126(23): 470–470.
47. Dunleavy K, Lai CE, Roschewski M, Brudno JN, Widemann B, Pittaluga S, et al. Phase I Study of Dose-Adjusted-Teddi-R with Ibrutinib in Untreated and Relapsed/Refractory Primary CNS Lymphoma. *Blood*. 2015; 126(23): 472–472.
48. Tai Y-T, Anderson KC. Bruton's tyrosine kinase: oncotarget in myeloma. *Oncotarget*. 2012; 3(9): 913–914.