

Νέα, πολλά υποσχόμενη θεραπεία, αποτελεί το Pirtobrutinib για τους προθεραπευμένους ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία

Η σύγχρονη αντιμετώπιση των ασθενών που πάσχουν από χρόνια λεμφογενή λευχαιμία (ΧΛΛ) και οι οποίοι έχουν ένδειξη για θεραπευτική αντιμετώπιση, στηρίζεται στη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK αναστολείς). Η πλειοψηφία αυτών των ασθενών ανταποκρίνεται σε αυτές τις θεραπείες αλλά συνήθως μετά από κάποιο χρονικό διάστημα αναπτύσσεται αντοχή σε αυτά τα φάρμακα. Οι ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) οι οποίοι έχουν ανθεκτική νόσο σε αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του Bruton (BTK αναστολείς) έχουν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές και δυσμενή έκβαση. Η ανάπτυξη νέων παραγόντων και θεραπευτικών επιλογών είναι επομένως απαραίτητη για το πληθυσμό αυτόν. Το pirtobrutinib είναι ένας εκλεκτικός, αναστρέψιμος αναστολέας της BTK επόμενης γενιάς, ο οποίος αναπτύχθηκε ώστε να αποκαταστήσει την ευαισθησία στην αναστολή της BTK όταν η νόσος αποκτά ανθεκτικότητα στους αναστολείς BTK πρώτης γενιάς.

Με βάση τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσης I/II η οποία δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2300696>) τον Ιούνιο του 2023 το pirtobrutinib έδειξε αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (CLL) οι οποίοι έχουν λάβει ήδη μια γραμμή θεραπείας με έναν αναστολέα της τυροσινικής κινάσης (BTK) του Bruton. Οι Ιατροί της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Θεοδώρα Ψαλτοπούλου** (Παθολόγος, Καθηγήτρια Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής) **Δέσποινα Φωτίου** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ) συνοψίζουν τα αποτελέσματα της μελέτης. Πρόκειται για μια κλινική μελέτη 1/2 στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με διαφορετικές υποτροπιάζουσες ή ανθεκτικές κακοήθειες των Β-λεμφοκυττάρων αλλά τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται αφορούν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς με ΧΛΛ που είχαν προηγουμένως λάβει αναστολέα BTK, καθώς και αποτελέσματα ασφάλειας για όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική ανταπόκριση (τουλάχιστον μερική ανταπόκριση), όπως αξιολογήθηκε από ανεξάρτητη αξιολόγηση. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την επιβίωση ελεύθερη υποτροπής νόσου νόσου (PFS) και την ασφάλεια. Συνολικά 317 ασθενείς με ΧΛΛ έλαβαν pirtobrutinib, συμπεριλαμβανομένων 247 που είχαν προηγουμένως λάβει έναν αναστολέα BTK. Ανάμεσα σε αυτούς τους 247 ασθενείς, ο διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπευτικών γραμμών ήταν 3 (εύρος 1-11) και 100 ασθενείς (40,5%) είχαν λάβει επίσης έναν αναστολέα του BCL2 όπως το venetoclax. Η συνολική ανταπόκριση στο pirtobrutinib ήταν 73,3%, η οποία έφτασε 82,2% όταν συμπεριλήφθηκε και μερική ανταπόκριση με λεμφοκυττάρωση. Το διάμεσο PFS ήταν 19,6 μήνες. Ανάμεσα στους 317 ασθενείς με ΧΛΛ που έλαβαν pirtobrutinib, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι λοιμώξεις (στο 71,0%), τα αιμορραγικά επεισόδια (στο 42,6%) και η ουδετεροπενία (στο 32,5%). Σε μία διάμεση διάρκεια θεραπείας 16,5 μηνών (εύρος 0,2 έως 39,9) όσον αφορά ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται τυπικά με τους αναστολείς του BTK, αυτές περιγράφονται σχετικά σπάνια, όπως υπέρταση στο 14,2% των ασθενών, κοιλιακή μαρμαρυγή ή πτερυγισμός στο 3,8% και μείζονα αιμορραγία στο 2,2%.

Μόνο 9 από τους 317 (2,8%) ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με pirtobrutinib λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίστηκαν με τη θεραπεία.

Μέχρι σήμερα το Pirtobrutinib έχει λάβει έγκριση από τους εγκριτικούς φορείς μόνο για τη θεραπεία του λεμφώματος από κύτταρα μανδύα αλλά φαίνεται πλέον να αποτελεί μια θεραπευτική επιλογή και για τους ασθενείς με ΧΛΛ που έχουν αναπτύξει ανθεκτικότητα σε BTK αναστολείς και / ή BCL2 αναστολείς όπου υπάρχουν λίγες, αν υπάρχουν, συνήθεις επιλογές θεραπείας. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν επίσης ότι η συνεχιζόμενη στόχευση του BTK, ακόμη και μετά την ανάπτυξη ανθεκτικότητας στους ομοιοπολικούς αναστολείς πρώτης και δεύτερης γενιάς, μπορεί να είναι αποτελεσματική.