

PIRTOBRUTINIB – INHIBÍTOR BRUTONOVÝCH TYROZÍNKINÁZ

Prebiehajúce klinické štúdie skúmajú účinky pirtobrutinibu u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou, lymfómom z plášťových buniek a non-Hodgkinovým lymfómom.

■ Pirtobrutinib (LOXO-305) je vysoko selektívny nekovalentný inhibítor Brutonových tyrozínkináz so sľubnými účinkami v liečbe pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou (CLL).¹

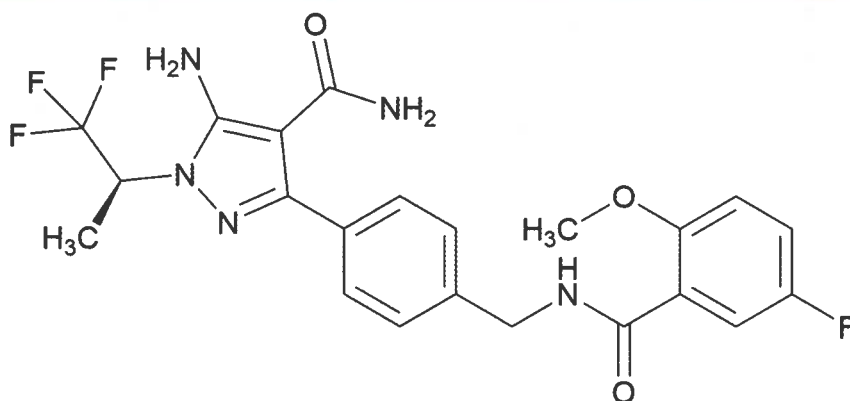
Inhibítory Brutonových tyrozínkináz predstavujú terapeutický pokrok v liečbe pacientov diagnostikovaných s CLL, malým lymfocytárnym lymfómom (SLL), lymfómom z plášťových buniek (MCL) a B-bunkovými malignitami.²

V súčasnosti rastú obavy z vývoja rezistencie na kovalentné inhibítory BTK, ktorá u drvivej väčšiny pacientov často vedie až k prerušeniu terapie. Pirtobrutinib je prvým zo skupiny inhibítorov BTK, ktorý sa viaže nekovalentnou, reverzibilnou väzbou.² Vyznačuje sa pomerne vysokou biologickou dostupnosťou po perorálnom podaní a dlhým biologickým polčasom, preto je veľmi sľubnou a perspektívnou molekulou.³

Mechanizmus účinku

BTK sú nereceptorové, cytoplazmatické tyrozínkinázy, ktoré sú súčasťou signálnej dráhy dôležitej pre vývoj, diferenciaciu a signalizáciu B-buniek. Okrem toho sa predpokladá, že expresia BTK je predpokladom pre ich proliferáciu a prežitie. V dôsledku toho B-lymfocyty, ktoré sú deficientné na BTK, nedosiahnu zrelý stav a sú odsúdené na predčasný zánik. Inhibítory BTK sa zameriavajú na terapeutickú intervenciu signálnej dráhy, čím spôsobujú zastavenie rastu malígnych buniek.²

Ibrutinib, BTK-inhibítor prvej generácie, je jedným zo skupiny inhibítorov BTK, ktoré sa používajú v terapii radu B-bunkových lymfómov. Pacienti s B-bunkovými malignitami však často počas liečby získajú rezistenciu na inhibítory BTK,



ktorá je spôsobená mutáciami samotných BTK na aminokyselinových reziduách Cys-481, alebo génov kódujúcich BTK. Tieto mutácie sú zodpovedné za rezistenciu voči väčšine inhibítorov BTK prvej a druhej generácie – inhibítory BTK sa tak nedokážu naviazať na proteín.⁴

miera odpovede sľubných 68%. Približne 1 % pacientov natrvalo prerušilo liečbu pirtobrutinibom kvôli jeho nežiaducim účinkom. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli hnačka, únava a neutropénia, pričom v zriedkavých prípadoch sa vyskytlo krvácanie či hypertenzia.⁶

„Inhibítory Brutonových tyrozínkináz predstavujú terapeutický pokrok v liečbe pacientov diagnostikovaných s CLL, SLL, MCL a B-bunkovými malignitami.“

Pirtobrutinib bol dizajnovaný ako alternatívna stratégia pre liečbu ochorení u pacientov rezistentných na ibrutinib. Väzba pirtobrutinibu na BTK nie je ovplyvnená prítomnosťou mutácií.⁵

Klinický vývoj

Pirtobrutinib sa v súčasnosti skúma v klinických štúdiách u pacientov s CLL/SLL, lymfómom z plášťových buniek a non-Hodgkinovým lymfómom. Štúdia BRUIN fázy 1/2 ukázala, že pirtobrutinib je u pacientov dobre tolerovaný – z 252 pacientov s CLL/SLL bola v štúdiu celková

Vo všeobecnosti sú nežiaduce účinky spojené s užívaním BTK-inhibítorov ako srdcová arytmia, fibrilácia predsiení a krvácanie. U pacientov podstupujúcich liečbu pirtobrutinibom sú tieto nežiaduce účinky vyskytujúce sa veľmi zriedkavo a tolerancia liečby je naozaj veľmi uspokojivá.³ V súčasnosti prebiehajú viaceré štúdie, ktoré hodnotia bezpečnosť a účinnosť pirtobrutinibu. Pirtobrutinib je sľubnou molekulou v terapii recidivujúcej a rekurentnej CLL.²

Dominika Nádaská

Literatúra:

- https://www.lillyoncologypipeline.com/molecule/btk-inhibitor?gclid=CjwKAjwv-GUBhAzEiwASUMm4rr69kaDRX_VR-HBgVo6TGvW2OwrVw3S1Nvuh9EXFaB6jld87XUnhoCh5QQAvD_BwE
- <https://www.pharmacytimes.com/view/oncology-overview-pirtobrutinib-a-new-btk-inhibitor>
- <https://www.onclive.com/view/ibrutinib-plus-obinutuzumab-elicits-intriguing-survival-benefits-in-relapsed-refractory-cll>
- JENSEN, J. L. et al. The potential of pirtobrutinib in multiple B-cell malignancies. In *Therapeutic Advances in Hematology*. 2022. Vol. 13, s. 20406207221101696.
- ASLAN, B. et al. Pirtobrutinib inhibits wild-type and mutant Bruton's tyrosine kinase-mediated signaling in chronic lymphocytic leukemia. In *Blood Cancer Journal*. 2022. Vol. 12, no. 5, s. 80.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05172700>