

# Real-world data ohľadom účinnosti a bezpečnosti ibrutinibu a venetoklaxu u pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou, skúsenosti jedného centra

Real-world data on the efficacy and safety of ibrutinib and venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukaemia, a single-centre experience

Farkaš F.<sup>1</sup>, Hrubíško M.<sup>1,2</sup>, Bátorová A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika hematológie a transfúziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava, SR

<sup>2</sup> Katedra hematológie a transfúziológie LF SZU, Bratislava, SR

**SÚHRN:** Úvod: Liečba chronickej lymfocytovej leukémie (CLL) naďalej prechádza veľmi dynamickým vývojom. Chemoimunoterapia, ktorá bola hlavnou kosterou liečby, je do značnej miery nahradená cieľovými molekulami, ktoré sú účinnejšie a bezpečnejšie. Ciel: Retrospektívna analýza vlastných dát na zhodnotenie výsledkov CLL pacientov liečených inovatívnou nechemoterapeutickou liečbou *chemo-free*. Materiál a metódy: V období od januára 2016 do septembra 2021 sme do štúdie zahrnuli 83 pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou, ktorí boli liečení na našom pracovisku. Celkovo 63 pacientov dostalo ibrutinib (15,9 % v prvej línii) a 20 pacientov dostalo venetoklax +/- rituximab (85 % v monoterapii a 5 % v prvej línii). Medián veku bol 64 rokov (rozsah 39–81 rokov). Každá skupina mala medián dvoch predchádzajúcich línii liečby (rozsah 1–6). Medián sledovania bol 31 mesiacov pri ibrutinibe a 23 mesiacov pri venetoklaxe. Výsledky: Väčšina pacientov odpovedala na liečbu s celkovou mierou odpovede (*overall response rate* – ORR) 92 % pri ibrutinibe a 90 % pri venetoklaxe. Miera kompletnej remisie bola vyššia pri venetoklaxe (relatívne riziko – RR = 2,02; 95% CI: 1,16–3,5; p = 0,012). Trojročné prežívanie bez progresie (*progression-free survival* – PFS) a celkové prežívanie (*overall survival* – OS) bolo 82 a 83 % pri ibrutinibe, 80 a 80 % pri venetoklaxe. Nežiaduce účinky boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Záver: V našej práci sme konštatovali, že nové molekuly ibrutinib a venetoklax poskytujú porovnateľné výsledky u pacientov s CLL liečených mimo klinického skúšania.

**KĽÚČOVÉ SLOVÁ:** chronická lymfocytová leukémiá – ibrutinib – venetoklax – účinnosť – bezpečnosť

**SUMMARY:** Introduction: Treatment of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) continues to develop dramatically. Chemoimmunotherapy that historically represented the golden standard of treatment has been largely replaced by molecular-targeted therapies that are more effective and safer. Objective: A retrospective study to evaluate the efficacy and safety of innovative „chemo-free“ therapy (ibrutinib and venetoclax) in patients with CLL. Material and methods: from January 2016 to September 2021, 83 patients with chronic lymphocytic leukaemia treated in our institute were included in the study. A total of 63 patients received ibrutinib (15.9% in front-line setting) and 20 patients received venetoclax +/- rituximab (85% as monotherapy and 5% in front-line setting). The median age was 64 years (range 39–81 years). Each group had a median of two prior lines of therapy (range 1–6). The median follow-up was 31 months for ibrutinib and 23 months for venetoclax. Results: the majority of patients responded to treatment with an overall response rate (ORR) of 92% for ibrutinib and 90% for venetoclax. The rate of complete remission was higher with venetoclax (relative risk – RR = 2.02, 95% CI: 1.16–3.5; P = 0.012). The 3-year progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were 82% and 83% for ibrutinib, 80% and 80% for venetoclax respectively. The majority of side effects reported were relatively mild to moderate. Conclusion: In our study, we demonstrate that novel agents, ibrutinib and venetoclax provide comparable results in patients with CLL treated outside clinical trials.

**KEY WORDS:** chronic lymphocytic leukaemia – ibrutinib – venetoclax – efficacy – safety

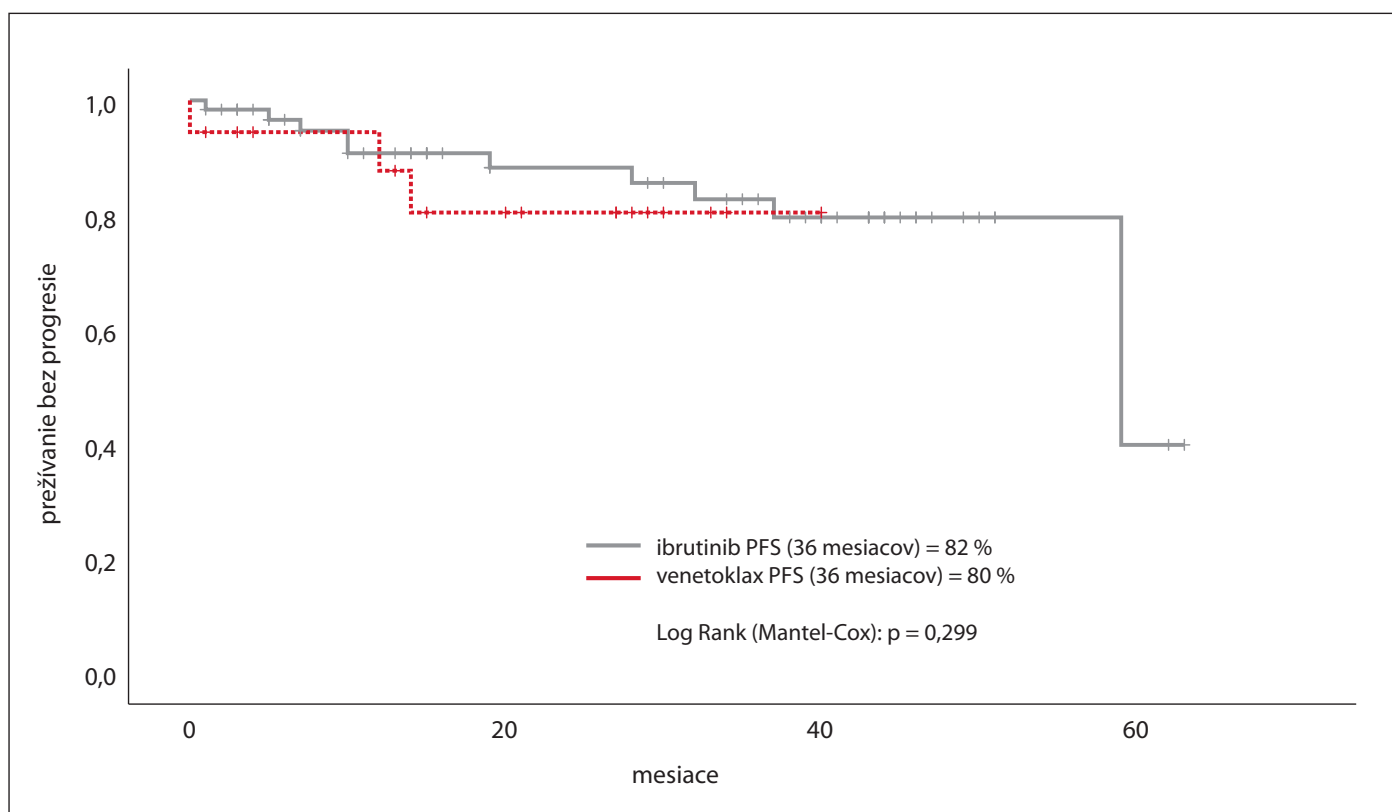
## ÚVOD

Liečba chronickej lymfocytovej leukémie prešla rôznymi etapami, od historickej liečby, v ktorej dominovala chemoterapia (alkylačné látky, purínové analógy, prípadne ich kombinácie), po chemoimunoterapiu [anti-CD20 monoklonálne protilátky v kombinácii s fludarabínom a cyklofosfamidom (FCR režim) alebo s bendamustínom (BR režim)], až po súčasnú cieleňú terapiu (ako napríklad inhibítory Brutonovej tyrozínkinázy, inhibítory fosfatidylinositol 3-kinázy ako aj inhibítory BCL-2 proteínu). Príchod cieleňých liekov spolu s vývojom nových monoklonálnych protilátok umožnil pacientom s CLL dosiahnuť hlbšiu remisiu a zmenil súčasné terapeutické postupy i ciele liečby [1–3]. Súbežne s vývojom liečby CLL prinášajú nové molekuly určité nežiaduce účinky, ktoré sú však dobre manažovateľné [1,2]. Ibrutinib je perorálny ireverzibilný inhibítor Brutonovej tyrozínkinázy, ktorý navodí apoptózu a naruší adhéziu a migráciu CLL buniek [4]. Ibrutinib má dokázanú klinickú účinnosť u pacientov s CLL, najmä relabujúcich/refraktérnych (R/R) pacientov, vrátane pacientov s deléciou (17p) alebo *TP53* mutáciou [5–9]. V multicentrickej randomizovanej štúdii tretej fázy (RESONATE) bola celková odpoveď pri ibrutinibe v monoterapii u R/R CLL okolo 42,6 % v primárnej analýze a 91 % vo finálnej analýze, z čoho bolo len 11 % kompletných remisií [7,8]. Medzi jeho nežiaduce účinky patri fibrilácia predsiení, krvácanie, infekcie, neutropénia, hypertenzia, hyperglykémia, kožný exantém a artralgia [7,8,10]. Idelalisib sa tiež zameriava na dráhu B-bunkového receptora (BCR) inhibíciou delta izoformy fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3Ki). Jeho kombinácia s rituximabom zlepšila u intenzívne predliečených pacientov s CLL prežívanie bez progresie (PFS) [11]. Avšak obavy z jeho toxicity (ako je reaktivácia cytomegalovírusu, kolitída, pneumonitída a pod.) obmedzujú jeho použitie pri R/R CLL. Venetoklax je účinným perorálnym selektívnym inhibítom anti-apoptického proteínu

**Tab. 1. Demografické a klinické charakteristiky pacientov.**

Vstupná charakteristika pacientov	Ibrutinib	Venetoklax	Hodnota p
celkový počet pacientov	63	20	
pohlavie			0,1
ženy	19	3	
muži	44	17	
vek medián (rozsah), roky	65 (39–81)	66 (42–78)	0,56
genetika, n (%)			
Del ATM (11q)	17 (27)	8 (40)	0,66
TP53/del 17p	9 (14)	4 (20)	0,57
12+	7 (11)	1 (5)	0,5
Del 13q14	24 (38)	7 (35)	0,55
iné	3 (5)	0	0,45
nerealizované	3 (5)	0	0,47
IGHV status, n (%)			0,75
mutovaný	18 (29)	7 (35)	
nemutovaný	41 (65)	11 (55)	
nerealizované	4 (6)	2 (10)	
ZAP 70, n (%)			0,85
pozitívny	21 (33)	8 (40)	
negatívny	13 (21)	5 (25)	
nerealizované	29 (46)	7 (35)	
R/R CLL	53 (84)	19 (95)	0,22
lína liečby, n (%)			0,02
1.	10 (15,9)	1 (5)	
2.	24 (38)	5 (25)	
3.	16 (25,4)	5 (25)	
4.	8 (12,7)	1 (5)	
5.	3 (4,8)	5 (25)	
6.	1 (1,6)	2 (10)	
7.	1 (1,6)	0	
8.	0	1 (5)	
predchádzajúca terapia, n (%)			0,15
FCR			
1. línia	26 (41)	6 (30)	
≥ 2. línia	11 (17)	6 (30)	
BR			
1. línia	3 (5)	1 (5)	
≥ 2. línia	16 (26)	6 (30)	
CLB + antiCD20			
1. línia	5 (8)	1 (5)	
≥ 2. línia	2 (3)	0	
ibrutinib			
1. línia	0	2 (10)	
≥ 2. línia	0	12 (60)	
Iná terapia	16 (25)	8 (40)	

R/R – relabujúca refraktérna, Del – delécia, n – počet, FCR – fludarabín s cyklofosfamidom a rituximabom, BR – bendamustin s rituximabom, CLB – chlorambucil



**Graf 1. Kaplan-Mayerova krivka prežívania bez progresie u CLL pacientov liečených ibrutinibom a venetoklaxom. PFS – prežívanie bez progresie**

BCL-2, ktorý naruší rovnováhu medzi apoptickými proteínmi v prospech proapoptických proteínov a následné dochádza k bunkovej apoptóze [1,2]. Venetoklax v monoterapii je veľmi účinný u pacientov s R/R CLL s celkovou odpoveďou do 66–70 % [12–14]. Kombinácia venetoklaxu s rituximabom pri R/R CLL priniesla lepšie výsledky. V multicentrickej randomizovanej štúdii tretej fázy (MURANO) bola celková odpoveď 92 %, z toho 62 % pacientov dosiahlo MRD (merateľné reziduálne ochorenie) negativitu [15]. Toxický profil bol veľmi priaznivý. Dominujúce nežiaduce účinky boli rozpadový syndróm (*tumor lysis syndrome* – TLS) a neutropénia [12–15].

## MATERIÁL A METÓDY

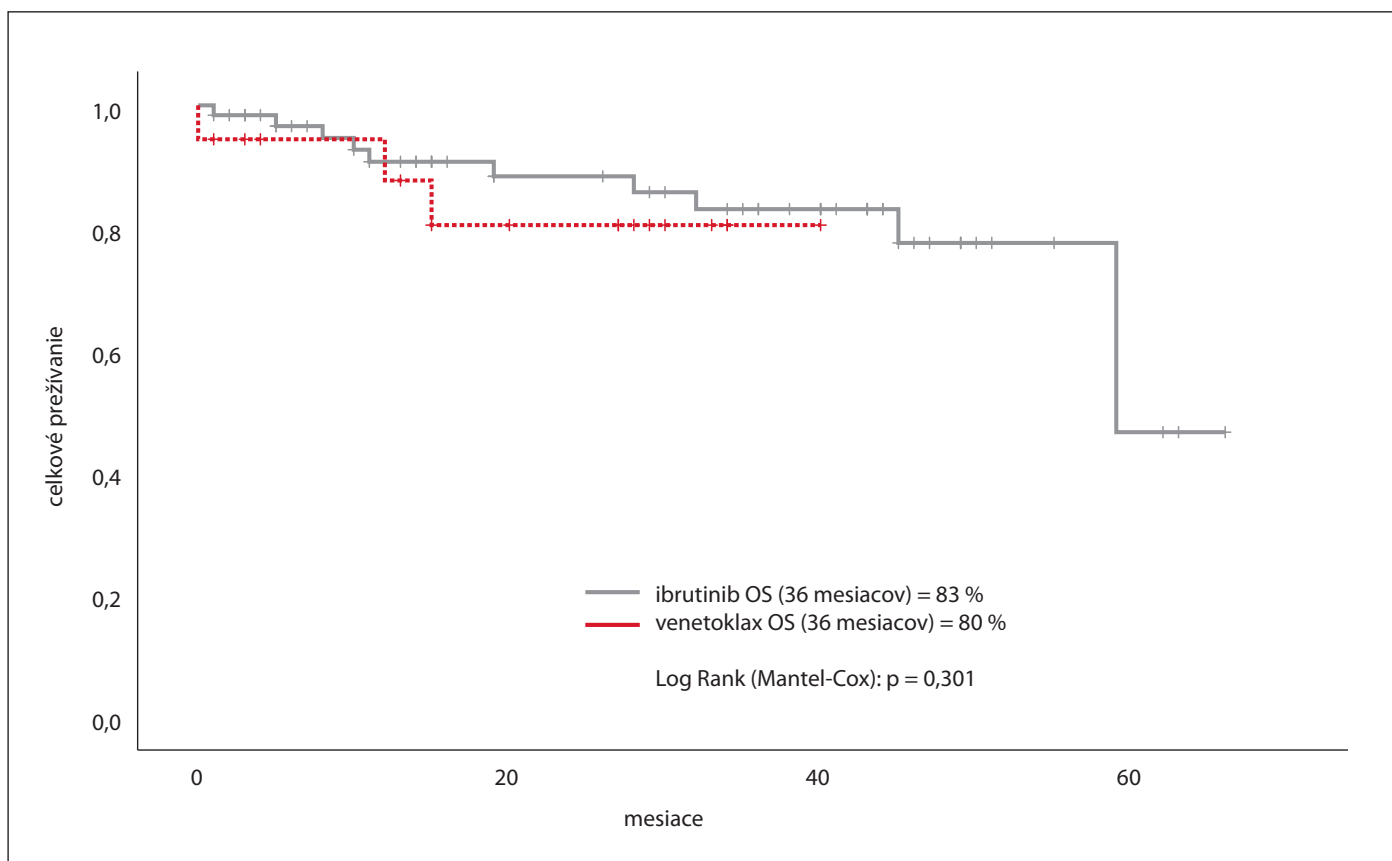
V období od januára 2016 do septembra 2021 sme do štúdie zahrnuli 83 pacientov s chronickou lymfocytovou leukémiou, ktorí boli liečení na Klinike hematológie a transfúziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave. Celkovo 63 pacientov dostalo ibru-

tinib a 20 pacientov dostalo venetoklax, z čoho 17 % pacientov dostalo venetoklax v monoterapii a traja pacienti v kombinácii s rituximabom v rámci časovo obmedzenej liečby podľa štúdie MURANO. Medián veku v každej kohorte (ibrutinib: 65 rokov; venetoklax: 66 rokov) bol podobný, rovnako ako podiel nepriaznivých markerov, ako je del (17p) a nemutovaný status IgHV génu (tab. 1). Väčšina pacientov dostala ibrutinib alebo venetoklax pri R/R CLL, najmä v druhej alebo v tretej línii, pričom medián počtu línii terapie na pacienta bol 2 (v rozmedzí 1–6). V prvej línii dostalo ibrutinib 15,8 % pacientov a venetoklax 5 % pacientov. V predchádzajúcej liečbe dominovala chemoimunoterapia (FCR, BR a anti-CD20 plus chlorambucil). Medián sledovania bol 31 mesiacov pri ibrutinibe a 23 mesiacov pri venetoklaxe. Indikácie pre zahájenie liečby a hodnotenie liečebného efektu boli v súlade s iwCLL (medzinárodná pracovná skupina pre CLL) kritériami. Celková odpoveď bola definovaná ako kompletná i parciálna

remisia. Hodnotenie MRD prietokovou cytometriou z periférnej krvi bolo realizované každých 6 mesiacov u 30 (48 %) pacientov s ibrutinibom a 8 (40 %) pacientov s venetoklaxom. Štatistika bola vykonaná pomocou IBM SPSS programu. Biomedicínsky výskum bol vedený v súlade so správnou klinickou praxou, a bol realizovaný so súhlasom lokálnej Etickej komisie v našom inštitúte. Demografické a klinické charakteristiky pacientov sú uvedené v tab. 1.

## VÝSLEDKY

Celková odpoveď bola dosiahnutá u väčšiny pacientov, v 92 % pri ibrutinibe a 90 % pri venetoklaxe (RR: 0,79; 95% CI: 0,16–3,77; p = 0,77). Miera kompletnej remisie bola signifikantne vyššia u pacientov, ktorí dostali venetoklax v porovnaní s ibrutinibom (60 vs. 19 %, RR: 2,02; 95% CI: 1,16–3,5; p = 0,012). Tak tiež miera dosiahnutia MRD negativity bola štatisticky signifikantná u pacientov, ktorí dostali venetoklax (17 vs. 3 %, RR: 5,6; 95% CI: 1,12–28,14; p = 0,03).



**Graf 2. Kaplan-Mayerova krivka celkového prežívania u CLL pacientov liečených ibrutinibom a venetoklaxom. OS – celkové prežívanie**

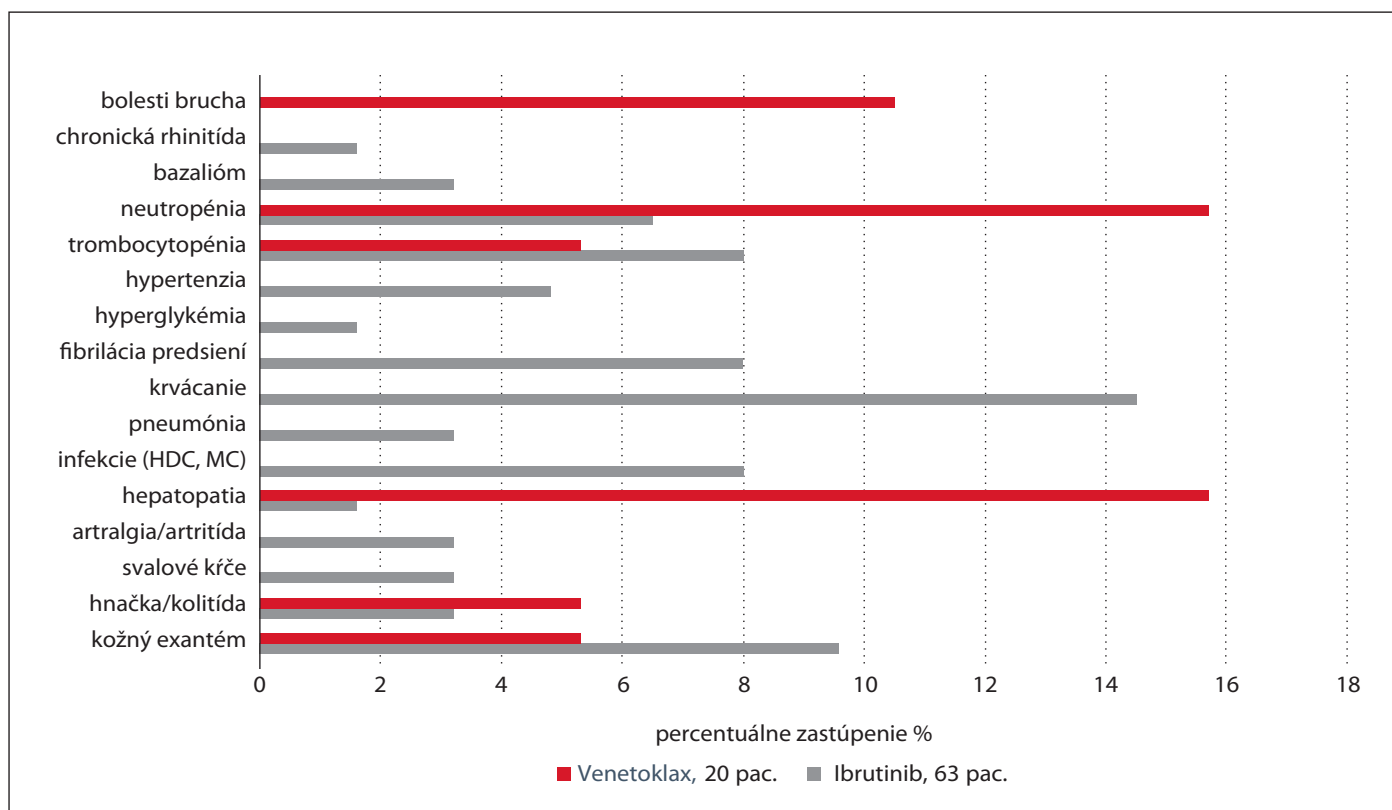
Trojročné prežívanie bez progresie bolo 82 % v kohorte s ibrutinibom a 80 % v kohorte s venetoklaxom ( $p = 0,299$ ) (graf 1). Pacienti, ktorí dosiahli MRD negativitu mali lepšie prežívanie bez progresie (2-ročné PFS bolo 85 % s ibrutinibom a 100 % s venetoklaxom). Zreteľný efekt bol pozorovaný u pacientov s deléciou 17p (mutáciou TP53) v oboch skupinách (2-ročné PFS bolo 77 % pri ibrutinibe a 76 % pri venetoklaxe). Trojročné celkové prežívanie bolo 83 % v skupine s ibrutinibom a 80 % v skupine s venetoklaxom ( $p = 0,301$ ) (graf 2). Nežiaduce účinky v našej štúdii boli väčšinou mierne alebo stredne závažné. Medzi nečastejšie nežiaduce účinky ibrutinibu boli krvácanie, kožný exantém, trombocytopenia, fibrilácia predsiení a infekcie. Dominujúce nežiaduce účinky venetoklaxu boli neutropénia, hepatopatia, kožný exantém a gastrointestinálne príznaky, ako hnačky a bolesti brucha (graf 3). Rozpadový syndróm nebol pozorovaný. V našom súbore sme zaznamenali

Richterovu transformáciu celkovo u troch pacientov (3,6 %) a sekundárne malignity u štyroch pacientov (4,8 %). Celková miera prerušenia alebo ukončenia liečby bola 41,2 % u pacientov liečených ibrutinibom a 20 % u pacientov liečených venetoklaxom. V prípade ibrutinibu boli najčastejšími dôvodmi vysadenia liečby nežiaduce účinky (14,3 %), progresia CLL (14,3 %), Richterova transformácia (3,17 %), sekundárne malignity (3,17 %) a nesúvisiaca príhoda úmrtia (6,3 %). V prípade venetoklaxu boli najčastejšími dôvodmi ukončenia liečby nežiaduce účinky (5 %), progresia CLL (5 %), Richterova transformácia (5 %) a nesúvisiaca príhoda úmrtia (5 %).

## DISKUSIA

Inhibítory dráhy B-bunkového receptora a BCL2 proteínu majú unikátny mechanizmus účinku, významný protinádorový efekt, tvoria významný nástroj v liečbe vysoko rizikových, nepriaznivých relabovaných a refraktérnych pa-

cientov s CLL [1,2,16–18]. Zaujímalo nás, ako v reálnej praxi mimo štúdií účinkujú necytostatické lieky. Kľúčovou nezodpovedanou otázkou zostáva, ktorý z týchto liekov optimalizuje rovnováhu bezpečnosti a účinnosti, ak sa používa v liečbe CLL. Dáta z reálnej praxe, ako sú v našom súbore, podporujú výsledky klinických štúdií hodnotiacich účinnosť a nežiaduce účinky cieľných liekov ibrutinibu a venetoklaxu v liečbe CLL. V jednej veľkej retrospektívnej štúdii zo Spojeného kráľovstva, ktorá porovnávala ibrutinib (385 pacientov) a venetoklax (48 pacientov) pri R/R CLL, sa zistili podobné výsledky (ORR a OS) a nepriama výhoda PFS v prospech venetoklaxu [16]. V našej štúdii, bol počet pacientov v skupine s venetoklaxom oveľa menší v porovnaní so skupinou s ibrutinibom z dôvodu skoršieho uvádzania ibrutinibu do klinickej praxe. Uznávame, že analýzy môžu byť nedostatočné na zistenie akýchkoľvek možných rozdielov. Aj keď sú vstupné charakteristiky podobné,



**Graf 3. Nežiaduce účinky cielenej liečby ibrutinibom a venetoklaxom.**  
pac. – pacientov, HDC – horných dýchacích ciest, MC – močových ciest

menšie kohorty by mohli poskytnúť väčšiu heterogenitu. Avšak cieľom našej štúdie nie je porovnanie ibrutinibu s venetoklaxom, ale vyhodnotenie výsledkov inovatívnej liečby z reálnej praxe. Vzhľadom na charakteristiku tejto populácie je vyvodzovanie záverov o terapii v prvej línii náročné a nebolo naším primárnym cieľom.

Výsledky našej analýzy poukazujú na porovnateľný efekt v zmysle dosiahnutia celkovej odpovede, predĺženia prežívania bez progresie a celkového prežívania. Pričom naznačený signifikantný rozdiel bol v dosiahnutí kompletnej remisie s negativitou merateľného reziduálneho ochorenia v prospech venetoklaxu. Hodnotenie minimálnej reziduálnej choroby je ďalšou a čoraz dôležitejšou kategóriou hodnotenia odpovede na liečbu CLL [2]. Detekcia MRD viacfarebnou prietokovou cytometriou má silný prognostický význam. Pacienti s nedetekovateľnou MRD po liečbe vykazujú dlhšie trvanie odpovede (10-ročné PFS 65 vs. 10 %) a dlhšie prežívanie (10-ročné OS 70 vs. 30 %) [19].

Bezpečnostný profil pacientov bol porovnateľný s ostatnými pacientmi liečenými v klinických štúdiách. Neboli hlásené žiadne nové závažné nežiaduce účinky v súvislosti s liečbou. Väčšina nežiaducich účinkov bola nižšieho stupňa a bola dobre manažovateľná. Vzhľadom na to, že išlo o intenzívne predliečenú skupinu pacientov, výskyt Richterovej transformácie ako aj sekundárnych malignít bol mierne vyšší ako sa uvádza v literárnych prameňoch. Vzhľadom k retrospektívnemu charakteru našej štúdie jej závery ostávajú pri vytváraní hypotéz. Avšak pri absencii prebiehajúcich randomizovaných štúdií porovnávajúcich tieto dve štandardné modalities v liečbe CLL, naša štúdia prináša ucelenú informáciu z reálnej praxe pre potreby klinickej praxe, ako aj pre budúci návrh prospektívnej štúdie. Zároveň naše výsledky poukazujú na fakt, že v skupine chorých s vysokým rizikom (nepriaznivá cytogenetika, relaps) sú inhibítory signálnych dráh účinnejšie a lepšie tolerovanou alternatívou ku klasickej chemoimunote-

rapii, pri použití ktorej sme v minulosti ani zďaleka nedosahovali takéto priaznivé výsledky.

## ZÁVER

V poslednom desaťročí je významný pokrok v pochopení patogenézy CLL i v liečbe tohto ochorenia. Klinický výskum týkajúci sa inhibície signálnych dráh vytvára základy pre vývoj nových možností liečby. V súčasnej dobe dostupná cieľená liečba ibrutinibom a venetoklaxom ponúka pacientom s chronickou lymfocytovou leukémiou novú nádej a účinnejšie možnosti liečby.

V našej štúdií sme pozorovali, že nové molekuly ibrutinib a venetoklax poskytujú porovnateľné výsledky (ORR, PFS a OS) u pacientov s CLL liečených mimo klinického skúšania. Avšak toto zistenie si vyžaduje nezávislé overenie a opätovné posúdenie u pacientov liečených mimo klinických štúdií. Pričom výber liečby v klinickej praxi by mal byť založený na individuálnych faktoroch pacienta, génomovom profile, dostupnosti

lieku, komorbiditách, toxickom profile a preferencii pacienta.

## Literatúra

- Patel K, Pagel JM. Current and future treatment strategies in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2021;14:69:1–20.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol.* 2019;94:1266–1287.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;32:23–33.
- Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood.* 2011;117:6287–6296.
- Molica S, Giannarelli D, Baumann T, et al. Ibrutinib as initial therapy in chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2020;104:512–515.
- Dreger P, Ghia P, Schetelig J, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood.* 2018;132:892–902.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:213–223.
- Munir T, Brown JR, Brien SO, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353–1363.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:43–56.
- Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica.* 2018;103(5):874–879.
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997–1007.
- Eyre TA, Kirkwood AA, Gohill S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. *Br J Haematol.* 2019;185(4):656–669.
- Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:768–778.
- Mato AR, Thompson M, Allan JN, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica.* 2018;103(9):1511–1517.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:1107–1120.
- Eyre TA, Lamanna N, Roeker LE, et al. Comparative analysis of targeted novel therapies in relapsed, refractory chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2021;106(1):284–287.
- Mato AR, Hill BT, Lamanna N, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multi-center study of 683 patients. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1050–1056.
- Moreno C. Standard treatment approaches for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after frontline chemoimmunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;(1):33–40.
- Kwok M, Rawstron AC, Varghese A, et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood.* 2016;128:2770–2773.

## PODIEL AUTOROV NA PRÍPRAVE RUKOPISU

FF – príprava rukopisu a revízie  
MH, AB – kontrola a schválenie rukopisu

## ČESTNÉ VYHLÁSENIE

Autori prehlasujú, že nemajú žiadny konflikt záujmov, článok nie je sponzorovaný.

*Doručené do redakcie dne: 16. 12. 2021.*

*Přijato po recenzii dne: 28. 2. 2022.*

*MUDr. Farkaš Firas, PhD.*

*Klinika hematológie a transfúziológie*

*LF UK, SZU a UNB*

*Antolská 11*

*851 07 Bratislava*

*Slovenská republika*

*e-mail: fir.farkas@gmail.com*