

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Имбрувика, 140 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ибрутиниб.

1 капсула содержит 140 мг ибрутиниба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 0, корпус и крышечка белого цвета с надписью черными чернилами «ibr 140 mg» на крышечке. Содержимое капсул – порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**Мантийноклеточная лимфома

Препарат Имбрувика показан к применению для лечения взрослых пациентов с ранее не леченной мантийноклеточной лимфомой, которым может быть проведена аутологичная трансплантация стволовых клеток (АТСК), в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (Имбрувика + R-СНОР), чередуемой попеременно с комбинацией ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина и цисплатина (R-DHAP) без препарата Имбрувика, с последующей поддерживающей монотерапией препаратом Имбрувика.

Препарат Имбрувика показан к применению для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой.

Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Препарат Имбрувика показан к применению для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов.

Макроглобулинемия Вальденстрема

Препарат Имбрувика показан к применению для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

Лимфома маргинальной зоны

Препарат Имбрувика показан к применению для лечения взрослых пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней

мере, один курс анти-CD20-направленной терапии.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Препарат Имбрувика показан к применению для лечения взрослых пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Имбрувика должно инициироваться и контролироваться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Пациенты с мантийноклеточной лимфомой

Пациенты с ранее не леченной мантийноклеточной лимфомой

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с ранее не леченной мантийноклеточной лимфомой составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки.

Препарат Имбрувика в комбинации с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-CHOP) применяют в дни 1-19 в циклах 1, 3 и 5 (1 цикл составляет 21 день), чередуя с применением комбинации: ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и цисплатин (R-DHAP) в циклах 2, 4 и 6, после чего применяют препарат Имбрувика в течение 24 месяцев в качестве монотерапии.

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

Пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или пациенты с макроглобулинемией Вальденстрема

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки. При хроническом лимфоцитарном лейкозе/лимфоме из малых лимфоцитов в качестве монотерапии или в комбинации с анти-CD20-направленной терапией (с ритуксимабом или с обинутузумабом) или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным лимфоцитарным лейкозом/лимфоме из малых лимфоцитов и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) препарат Имбрувика можно назначать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию. В комбинации с венетоклаксом препарат Имбрувика следует назначать в качестве монотерапии в течение 3 циклов (1 цикл составляет 28 дней), с последующими 12 циклами терапии препаратом Имбрувика совместно с венетоклаксом.

Дополнительная информация о бендамустине, ритуксимабе, обинутузумабе и венетоклаксе может быть найдена в соответствующих инструкциях по применению/общих характеристиках лекарственных препаратов.

При применении в комбинации с анти-CD20-направленной терапией рекомендуется принимать препарат Имбрувика до анти-CD20-направленной терапии в случае их применения в один и тот же день.

Пациенты с лимфомой маргинальной зоны

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для терапии пациентов с лимфомой маргинальной зоны составляет 560 мг (четыре капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания, рецидива основной злокачественной опухоли или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

Когда пациенту более не требуется терапия хронической реакции «трансплантат против хозяина», прием препарата Имбрувика должен быть прекращен с учетом клинической оценки состояния пациента.

Коррекция дозы

В случае совместного применения с умеренными или мощными ингибиторами изофермента CYP3A требуется коррекция дозы, поскольку может увеличиваться экспозиция ибрутиниба (см. раздел 4.5).

В случае развития или усиления явлений токсичности, связанных с сердечной недостаточностью 2 степени или сердечной аритмии 3 степени, негематологической токсичности 3 степени и выше, нейтропении 3 степени и выше с инфекцией или лихорадкой или гематологической токсичности 4 степени терапию препаратом Имбрувика следует приостановить.

После того, как клинические проявления токсичности уменьшатся до степени 1 или до исходного значения (то есть будет достигнуто разрешение), следует возобновить терапию препаратом Имбрувика в рекомендованной дозе как указано в таблицах ниже. Рекомендуемые коррекции дозы для проявлений токсичности, не связанных с сердечной недостаточностью, описаны в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Имбрувика (явления токсичности, не связанные с сердечной недостаточностью).

Явления токсичности	Эпизод токсичности	Модификация дозы после разрешения у пациентов с мантийно-клеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны	Модификация дозы после разрешения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема или с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»
Негематологическая токсичность 3 или 4 степени.	Первый*	Возобновить терапию в дозе 560 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки
	Второй	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки

Нейтропения 3 или 4 степени с инфекцией или лихорадкой.	Третий	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 140 мг в сутки
Гематологическая токсичность 4 степени.	Четвертый	Отменить препарат Имбрувика	

† Классификация основана на критериях Национального института рака США - Общих терминологических критериях нежелательных явлений (NCI-CTCAE) или критериях Международного семинара по хроническому лимфолейкозу (iwCLL) для определения гематологической токсичности при ХЛЛ/МЛЛ.

*При возобновлении терапии следует начать с первоначальной или более низкой дозы, основываясь на оценке соотношения риска и пользы. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на 1 капсулу (140 мг в сутки) или 80 мг/м².

Рекомендуемые коррекции дозы для проявлений токсичности, связанных с сердечной недостаточностью, описаны в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Имбрувика (явления токсичности, связанные с сердечной недостаточностью).

Явления токсичности	Эпизод токсичности	Модификация дозы после разрешения у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны	Модификация дозы после разрешения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема или с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»
Токсичность, связанная с сердечной недостаточностью 2 степени	Первый	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки
	Второй	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки	Возобновить терапию в дозе 140 мг в сутки
	Третий	Отменить препарат Имбрувика	
Токсичность, связанная с сердечными аритмиями 3 степени	Первый	Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки*	Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки*
	Второй	Отменить препарат Имбрувика	
Токсичность, связанная с сердечной недостаточностью 3 или 4 степени или сердечными	Первый	Отменить препарат Имбрувика	

аритмиями 4 степени		
------------------------	--	--

* Перед возобновлением терапии следует оценить соотношение риска и пользы.

Пропуск дозы

Если очередная доза препарата Имбрувика не будет принята в запланированное время, допускается ее прием как можно скорее в тот же день с возвращением к обычному расписанию приема препарата со следующего дня. Не допускается прием дополнительных капсул для восполнения пропущенных доз.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Ибрутиниб характеризуется минимальным почечным клиренсом. Отдельных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. Однако в клинических исследованиях препарата Имбрувика участвовали пациенты с нарушением функции почек легкой и средней степени. У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Необходимо обеспечивать адекватный уровень гидратации, а также на регулярной основе измерять концентрацию креатинина в сыворотке крови. Сведения по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени, а также по пациентам, находящимся на диализе, отсутствуют.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Ибрутиниб метаболизируется в печени. По данным клинического исследования, у пациентов с нарушением функции печени наблюдается повышение концентрации ибрутиниба в крови. Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 280 мг в сутки (две капсулы). Для пациентов с нарушением функции печени средней степени (класс В по Чайлд-Пью) рекомендованная доза составляет 140 мг в сутки (одна капсула). Необходимо тщательно наблюдать пациентов на предмет появления признаков токсичности, и, в случае необходимости, проводить коррекцию дозы. Не рекомендуется применять препарат Имбрувика у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по Чайлд-Пью).

Лица пожилого возраста

Нет необходимости коррекции дозы у пожилых пациентов (≥ 65 лет).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Имеющиеся на сегодняшний день данные о пациентах со зрелой В-клеточной неходжинской лимфомой приведены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2. Поскольку эффективность препарата Имбрувика у детей не установлена, невозможно дать рекомендации по режиму дозирования.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ибрутинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Совместное применение препаратов, содержащих зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*).
- Беременность (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Геморрагические осложнения

Имеются сообщения о кровотечениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика, на фоне тромбоцитопении и без нее. Они включали как незначительные кровотечения, например, кровотечения при ушибах, носовые кровотечения и петехии, так и значимые кровотечения (некоторые со смертельным исходом), включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и гематурию.

В исследовании функции тромбоцитов *in vitro* ибрутиниб ингибировал индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов. Применение антикоагулянтов или антиагрегантов совместно с препаратом Имбрувика увеличивает риск значимых кровотечений. При совместном применении с антикоагулянтами риск выше, чем при совместном применении с антиагрегантами. Необходимо оценивать риски и пользу применения антикоагулянтов или антиагрегантов при совместном применении с препаратом Имбрувика. Необходимо отслеживать признаки и симптомы кровотечений.

Варфарин или другие антагонисты витамина К не следует применять одновременно с препаратом Имбрувика.

Следует избегать применение добавок к пище, таких как рыбий жир и витамин Е одновременно с препаратом Имбрувика.

Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения.

В исследования не включались пациенты с врожденным геморрагическим диатезом.

Лейкоцитоз

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечены единичные случаи лейкоцитоза. Высокое число циркулирующих лимфоцитов ($> 400000/\text{мкл}$) может повышать риск возникновения лейкоцитоза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии препаратом Имбрувика. Необходимо вести тщательно наблюдение за состоянием пациентов. По показаниям следует проводить поддерживающую терапию, включающую гидратацию и/или циторедукцию.

Инфекции

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения инфекций (включая сепсис, бактериальные, вирусные или грибковые инфекции). Некоторые из этих инфекций потребовали госпитализации или привели к смерти. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались случаи возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии неизвестного происхождения. Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления признаков и симптомов инфекций (таких как: лихорадка, озноб, слабость, спутанность сознания), а также проводить надлежащую терапию по показаниям.

Осложнения со стороны печени

Случаи гепатотоксичности, реактивации гепатита В и случаи гепатита Е, которые могут быть хроническими, имели место у пациентов, получавших препарат Имбрувика. У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, наблюдалась печеночная недостаточность, в том числе с летальным исходом. До начала лечения препаратом Имбрувика следует оценить функцию печени и статус вирусного гепатита. Во время лечения следует проводить периодический контроль показателей функции печени пациента на предмет изменений.

По клиническим показаниям необходимо определять вирусную нагрузку и проводить серологические тесты на инфекционный гепатит в соответствии с установленными клиническими рекомендациями.

Для пациентов, у которых диагностированы нарушения со стороны печени, необходимо рассмотреть возможность консультации со специалистом по заболеваниям печени для последующего лечения.

Цитопении

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, отмечались случаи возникновения цитопений (нейтропения, тромбоцитопения и анемия). Необходимо ежемесячно проводить развернутый анализ крови.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)

Случаи ИЗЛ отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов легочных симптомов, характерных для ИЗЛ. При развитии таких симптомов необходимо приостановить терапию препаратом Имбрувика и провести соответствующую терапию ИЗЛ. В случае сохранения симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниями по коррекции его дозы.

Сердечные аритмии и сердечная недостаточность

У пациентов, принимавших препарат Имбрувика, наблюдались смертельные и серьезные аритмии или сердечная недостаточность. Пациенты со значительными сопутствующими заболеваниями сердца могут подвергаться большему риску развития нежелательных явлений, включая внезапные кардиологические явления со смертельным исходом. Фибрилляция, трепетание предсердий, желудочковые тахикардии и сердечная недостаточность отмечались в особенности у пациентов с острыми инфекциями или с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, включая гипертензию, сахарный диабет и с сердечными аритмиями в анамнезе. Перед началом приема препарата Имбрувика следует провести соответствующую клиническую оценку анамнеза и функции сердца. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения на предмет выявления признаков клинического ухудшения сердечной функции и находиться под клиническим контролем. Рассмотрите возможность дальнейшего обследования (например, ЭКГ, эхокардиограмма), как показано пациентам с сердечно-сосудистыми проблемами. Необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика, и при необходимости провести коррекцию дозы.

Эффекты в отношении интервала QT

В ходе клинических исследований препарат Имбрувика вызывал незначительное укорочение интервала QTcF (в среднем на 7,5 мсек). Механизм, лежащий в основе этого явления, и его значимость для безопасности препарата неизвестны. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc (например, врожденный синдром короткого интервала QT или наличие в семейном анамнезе этого синдрома) необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния

здоровья пациентов.

Синдром лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) отмечался во время терапии препаратом Имбрувика. Риск возникновения синдрома лизиса опухоли присутствует у пациентов, имевших большую опухолевую нагрузку до начала терапии. Необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациентов и предпринимать соответствующие меры предосторожности.

Немеланомные злокачественные новообразования кожи

У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались немеланомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения немеланомных злокачественных новообразований кожи.

Артериальная гипертензия

У пациентов, получающих терапию препаратом Имбрувика, отмечалась артериальная гипертензия. Во время терапии препаратом Имбрувика необходимо регулярно измерять кровяное давление у пациентов, а также при необходимости инициировать или корректировать антигипертензивную терапию.

Лекарственные взаимодействия

Совместное применение препарата Имбрувика с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может привести к увеличению концентрации ибрутиниба и, следовательно, более высокому риску токсичности. И наоборот, совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4 может привести к снижению концентрации ибрутиниба и, следовательно, риску отсутствия эффективности. В связи с чем, по возможности, следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 и мощными или умеренными индукторами изофермента CYP3A4 и рассматривать возможность совместного применения только в случае, если потенциальные преимущества значительно превышают потенциальный риск. При необходимости применения ингибиторов изофермента CYP3A4 у пациентов, принимающих препарат Имбрувика, следует проводить тщательный контроль появления признаков токсичности (см. разделы 4.2 и 4.5). В случае необходимости применения индукторов изофермента CYP3A4, следует тщательно наблюдать пациентов на предмет отсутствия эффективности препарата Имбрувика.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу 140 мг, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно изофермент CYP3A4.

Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме

Следует избегать совместного применения препарата Имбрувика и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, поскольку умеренные и мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 способны повышать концентрацию ибрутиниба.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4

В результате совместного применения кетоконазола (мощного ингибитора изофермента CYP3A4) с ибрутинибом у 18 здоровых добровольцев было отмечено увеличение экспозиции ибрутиниба (C_{max} и AUC_{0-last}) в 29 и 24 раза соответственно. В исследовании взаимодействия между лекарственными препаратами у пациентов с В-клеточными злокачественными

опухолями совместное применение с вориконазолом увеличивало $C_{\max}$ и AUC ибрутиниба в 6,7 и 5,7 раза соответственно. В клинических исследованиях максимальная наблюдавшаяся концентрация ибрутиниба (AUC) у 37 пациентов, получавших легкие и/или умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, была максимум в 2 раза выше соответствующей концентрации у 76 больных, которые не получали сопутствующую терапию ингибиторами изофермента CYP3A4. По результатам рассмотрения данных по клинической безопасности у 66 пациентов, получавших умеренные ($n = 47$) или мощные ($n = 19$) ингибиторы изофермента CYP3A4 не было выявлено значимого увеличения токсичности. Вориконазол и позаконазол могут применяться совместно с препаратом Имбрувика при соблюдении рекомендаций по дозированию, указанных в таблице 3. Необходимо избегать совместного применения ибрутиниба со всеми остальными мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон, кобицистат, вориконазол и позаканазол), а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента CYP3A4. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим прием мощного ингибитора изофермента CYP3A4, то необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы, указанным в таблице 3.

Умеренные и слабые ингибиторы изофермента CYP3A4

У пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с ингибитором изофермента CYP3A4 эритромицином увеличивало $C_{\max}$ и AUC ибрутиниба в 3,4 и 3,0 раза соответственно. Если показан прием умеренного ингибитора изофермента CYP3A4 (например, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон, дронедазон) следует уменьшить дозу препарата Имбрувика, согласно рекомендациям по коррекции дозы, указанным в таблице 3.

Не требуется коррекции дозы при совместном применении ибрутиниба со слабым ингибитором изофермента CYP3A4. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости проводить коррекцию дозы согласно рекомендациям по коррекции дозы. Во время терапии препаратом Имбрувика следует избегать употребления в пищу грейпфрутов и померанцев, поскольку эти фрукты содержат умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы на основе использования ингибитора изофермента CYP3A.

Группа пациентов	Препарат, применяемый совместно с препаратом Имбрувика	Рекомендуемая доза препарата Имбрувика на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4*
Пациенты с В-клеточными злокачественными опухолями	Слабые ингибиторы изофермента CYP3A4	420 мг или 560 мг 1 раз в сутки, согласно показанию к применению. Коррекция дозы не требуется.
	Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4	280 мг 1 раз в сутки.
	Вориконазол Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки	140 мг 1 раз в сутки.

	Другие мощные ингибиторы изофермента СУР3А4 Позаконазол в более высоких дозах**	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента СУР3А4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием препарата Имбрувика. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента СУР3А4, то необходимо уменьшить дозу препарата Имбрувика до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента СУР3А4.
Пациенты с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»	Слабые ингибиторы изофермента СУР3А4	420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется.
	Умеренные ингибиторы изофермента СУР3А4	420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется.
	Вориконазол Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки	280 мг 1 раз в сутки.
	Позаконазол в более высоких дозах**	140 мг 1 раз в сутки.
	Другие мощные ингибиторы изофермента СУР3А4	Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента СУР3А4. При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7 дней) следует приостановить прием препарата Имбрувика. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7 дней) прием мощного ингибитора изофермента СУР3А4, то необходимо уменьшить

		дозу препарата Имбрувика до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента CYP3A4.
--	--	--

* – следует наблюдать за нежелательными явлениями препарата Имбрувика и при необходимости приостанавливать терапию или проводить коррекцию дозы.

** – позаконазол в дозе 200 мг внутрь в виде суспензии 3 раза в сутки или 400 мг внутрь в виде суспензии 2 раза в сутки; 300 мг в виде внутривенных инъекций 1 раз в сутки; 300 мг внутрь в виде таблеток пролонгированного действия 1 раз в сутки.

После отмены ингибитора изофермента CYP3A4 терапию препаратом Имбрувика продолжают в первоначальной дозе.

Препараты, способные уменьшать концентрацию ибрутиниба в плазме

В результате совместного применения препарата Имбрувика с мощными индукторами изофермента CYP3A4 снижение концентрации ибрутиниба в плазме может составлять до 90 %.

Следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепином, рифампином, фенитоином). Препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), противопоказаны во время лечения препаратом Имбрувика из-за вероятности снижения эффективности (см. раздел 4.3). Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP3A4.

Препараты, концентрация которых в плазме может меняться под действием ибрутиниба

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб является слабым обратимым ингибитором изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5, и не показывает зависимость от времени ингибирования CYP450. Дигидродиольный метаболит ибрутиниба является слабым ингибитором изоферментов CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2D6. Как ибрутиниб, так и его дигидродиольный метаболит в условиях *in vitro* обладали не более, чем слабым индуцирующим эффектом в отношении активности изоферментов CYP450. Однако в исследовании лекарственного взаимодействия у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями ибрутиниб при однократном приеме в дозе 560 мг не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама. В ходе того же исследования терапия ибрутинибом в дозе 560 мг в сутки в течение 2 недель не оказывала клинически значимого эффекта на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел), субстрата изофермента CYP3A4 мидазолама и субстрата CYP2B6 бупропиона.

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб не является субстратом Р-гликопротеина или других основных транспортеров, за исключением OCT2. Дигидродиольный метаболит и другие метаболиты являются субстратами Р-гликопротеина. Ибрутиниб является слабым ингибитором Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Системное взаимодействие ибрутиниба с препаратами, являющимися субстратами Р-гликопротеина, не предполагается. Тем не менее, нельзя исключить возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы Р-гликопротеина и BCRP после приема препарата в терапевтических дозах. В настоящее время отсутствуют клинические данные. С целью уменьшения возможности взаимодействия в желудочно-кишечном тракте, субстраты Р-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин или метотрексат) должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема препарата Имбрувика. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP и повышать концентрацию препаратов, которые подвергаются BCRP-опосредованному печеночному

эффлюксу (например, розувастатин).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам следует избегать наступления беременности во время терапии препаратом Имбрувика, а также в течение 3 месяцев после окончания лечения. Поэтому женщины с детородным потенциалом должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема препарата Имбрувика и в течение 3 месяцев после окончания лечения.

Беременность

К настоящему моменту нет контролируемых исследований препарата Имбрувика у беременных женщин. По результатам исследований у животных препарат Имбрувика способен причинить вред плоду в случае применения у беременных женщин (см. раздел 5.3).

Препарат Имбрувика противопоказан к применению во время беременности.

Лактация

В настоящее время неизвестно, выделяется ли ибрутиниб или его метаболиты с грудным молоком у человека. Поскольку многие препараты выделяются с грудным молоком у человека, и вследствие возможности возникновения серьезных нежелательных реакций у находящихся на грудном вскармливании младенцев, следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика.

Фертильность

Не было обнаружено влияния на фертильность и репродуктивную способность у самцов и самок крыс при использовании доз вплоть до максимальных, составляющих 100 мг/кг/день (эквивалентная доза для людей составляет 16 мг/кг/день) (см. раздел 5.3). Отсутствуют данные влияния ибрутиниба на фертильность у человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Имбрувика оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

У пациентов, принимающих препарат Имбрувика, отмечались усталость, головокружение и астения. Это должно приниматься во внимание при оценке способности пациента к управлению транспортными средствами и механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Данные о нежелательных реакциях основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период.

Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) являются: диарея, нейтропения, сыпь, скелетно-мышечная боль, кровотечения (например, кровоподтеки), тошнота, тромбоцитопения, артралгия, инфекции верхних дыхательных путей и пирексия. Наиболее часто наблюдавшимися нежелательными реакциями степени 3 и 4 ($\geq 5\%$) являются: нейтропения, лимфоцитоз, тромбоцитопения, пневмония, артериальная гипертензия и сыпь.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными

злокачественными опухолями и нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационный период, приведены в таблице 4 ниже в соответствии с системно-органными классами и с распределением по частоте возникновения. Данные исследования TRIANGLE не включены в общее табличное резюме нежелательных реакций и представлены отдельно в таблице 5. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах одной группы частоты нежелательные реакции расположены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 4. Нежелательные реакции, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями, и нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационный период

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Пневмония ^{1,2} Инфекции верхних дыхательных путей Инфекции кожи ¹
	Часто	Сепсис ^{1,2} Инфекции мочевыводящих путей Синусит ¹
	Нечасто	Криптококковая инфекция ¹ Пневмоцистная инфекция ^{1,2} Аспергиллез ¹ Реактивация гепатита В ³
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Немеланомный рак кожи ¹ Базальноклеточная карцинома Плоскоклеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Нейтропения Тромбоцитопения Лимфоцитоз
	Часто	Фебрильная нейтропения Лейкоцитоз
	Редко	Лейкостаз
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Интерстициальные заболевания легких ^{1,2,4}
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперурикемия
	Нечасто	Синдром лизиса опухоли ⁴
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль Головокружение
	Часто	Периферическая нейропатия ^{1,4}
	Нечасто	Острое нарушение мозгового кровообращения ^{2,4} Транзиторная ишемическая атака ⁴ Ишемический инсульт ^{2,4}
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткость изображения
	Нечасто	Кровоизлияние в глаз ^{1,2} Увеит ¹

Нарушения со стороны сердца	Часто	Фибрилляция предсердий Сердечная недостаточность ^{1,5}
	Нечасто	Желудочковая тахикардия ^{1,5} Прекращение сердечной деятельности ²
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Кровотечения ^{1,2} Кровоподтеки ¹ Артериальная гипертензия ¹
	Часто	Носовое кровотечение Петехии
	Нечасто	Субдуральная гематома ²
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Диарея Рвота Стоматит ¹ Тошнота Запор Диспепсия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Печеночная недостаточность ^{1,2,4}
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Острое повреждение почек ²
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сыпь ¹
	Часто	Крапивница ⁴ Эритема ⁴ Онихоклазия ⁴
	Нечасто	Ангioneвротический отек ⁴ Панникулит ^{1,4} Нейтрофильный дерматоз ¹ Пиогенная гранулема Кожный васкулит
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона ⁴
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль ¹
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Лихорадка Периферический отек
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение креатинина в крови

1 – включает несколько терминов нежелательных реакций

2 – включает смертельные исходы

3 – выбран термин низкого уровня

4 – спонтанные сообщения во время пострегистрационного периода

5 – частота рассчитана с использованием данных клинических исследований монотерапии

Резюме нежелательных реакций для пациентов с ранее не леченной МКЛ представлено в таблице 5. Профиль безопасности основан на данных, полученных у 265 пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика в III фазе исследования TRIANGLE. Пациенты получали лекарственный препарат Имбрувика в дозе 560 мг один раз в сутки в соответствии с режимом дозирования, установленным в исследовании TRIANGLE (см. раздел 5.1). Медианная продолжительность лечения в группе препарата Имбрувика без последующей трансплантации стволовых клеток составила 28,5 месяцев.

Таблица 5. Нежелательные реакции у пациентов с ранее не леченной МКЛ в исследовании TRIANGLE.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота в группе Имбрувика (N=265)		
		Частота (все категории)	Все категории (%)	Категория ≥ 3 (%)
Инфекции и инвазии	Пневмония* [#]	Очень часто	16	9
	Инфекции кожи*		12	3
	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто	6	<1
	Сепсис* [#]		2	2
	Инфекции мочевыводящих путей		6	<1
	Синусит*		6	<1
	Аспергиллез*	Нечасто	<1	<1
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи*	Часто	1	<1
	Базальноклеточная карцинома		1	<1
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Тромбоцитопения*	Очень часто	69	61
	Нейтропения*		63	60
	Фебрильная нейтропения		14	14
	Лейкоцитоз	Часто	3	<1
Нарушения со стороны иммунной системы	Интерстициальные заболевания легких*	Часто	5	<1
Нарушения метаболизма и питания	Гиперурикемия		8	3
	Синдром лизиса опухоли*		3	3
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия*	Очень часто	35	3
	Головная боль		11	1
	Головокружение	Часто	6	<1
	Транзиторная ишемическая атака	Нечасто	<1	0
Нарушения со стороны органа зрения	Нечеткость изображения		<1	0
	Кровоизлияние в глаз		<1	0
Нарушения со стороны сердца	Фибрилляция предсердий	Часто	10	4
	Сердечная недостаточность*		2	0
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечения*	Очень часто	14	2
	Артериальная гипертензия*		14	5
	Образование синяков*	Часто	8	<1
	Эпистаксия		6	1
	Петехии		3	0

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Очень часто	32	4
	Диарея		28	5
	Рвота		18	4
	Стоматит*		11	2
	Запор		17	<1
	Диспепсия	Часто	8	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сыпь*	Очень часто	23	2
	Эритема	Часто	5	0
	Онихоклазия		2	0
	Крапивница	Нечасто	<1	0
	Ангионевротический отек		<1	0
	Кожный васкулит		<1	0
	Панникулит*		<1	0
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Скелетно-мышечная боль*	Очень часто	19	2
	Мышечные спазмы	Часто	9	1
	Артралгия		8	<1
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острое повреждение почек	Очень часто	11	5
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия		22	2
	Периферический отек	Часто	5	0
Лабораторные и инструментальные данные	Гипокалиемия	Очень часто	14	6
	Повышение уровня креатинина в крови		16	1
	Гипомагниемия	Часто	7	<1

* включает несколько терминов нежелательных реакций

включает события со смертельным исходом.

Таблица 6. Нежелательные реакции, отмеченные с частотой $\geq 10\%$ в ходе клинических исследований у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина»

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Пневмония* Инфекции верхних дыхательных путей Сепсис*
Нарушения метаболизма и питания	Гипокалиемия*
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечения*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Одышка
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея Стоматит* Тошнота Запор

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кровопоттеки* Сыпь*
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Мышечные спазмы Скелетно-мышечная боль*
Общие нарушения и реакции в месте введения	Усталость Лихорадка Периферический отек
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Падения

* – включает несколько терминов нежелательных реакций

Описание отдельных нежелательных реакций

Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения нежелательных реакций

Среди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика в связи с В-клеточными злокачественными опухолями, около 8 % прекращали терапию вследствие возникновения нежелательных реакций. Такие нежелательные реакции включали пневмонию, сыпь, фибрилляцию предсердий, нейтропению, тромбоцитопению, кровотечения и диарею. Нежелательные реакции, приводившие к снижению дозы, отмечались примерно у 10 % пациентов.

В III фазе исследования TRIANGLE, включавшем 540 пациентов с ранее не леченной мантийноклеточной лимфомой, которые были пригодны к аутологичной трансплантации стволовых клеток, получавших терапию препаратом Имбрувика, нежелательные реакции, приводившие к прекращению терапии, наблюдались у 27 % пациентов в группе пациентов, принимавших препарат Имбрувика с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток, и у 13 % пациентов в группе, принимавших препарат Имбрувика без последующей аутологичной трансплантации стволовых клеток. Такие нежелательные реакции включали нейтропению, пневмонию, тромбоцитопению, фибрилляцию предсердий, диарею, периферическую нейропатию, сепсис, сыпь и интерстициальные заболевания легких. Нежелательные реакции, приведшие к снижению дозы, наблюдались примерно у 17 % пациентов в группе пациентов, принимавших препарат Имбрувика с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток, и у 12 % пациентов в группе пациентов, принимавших препарат Имбрувика без последующей аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Лица пожилого возраста

Среди пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, 55 % были в возрасте 65 лет и старше. В этой группе пациентов чаще отмечалась пневмония степени 3 и выше (14 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 4 % более молодых пациентов) и тромбоцитопения (12 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 5 % более молодых пациентов).

Дети

Оценка безопасности применения препарата Имбрувика основана на полученных данных из исследования III фазы при применении в комбинации с ритуксимабом, ишофосфамидом, карбоплатином, этопозидом и дексаметазоном (RICE режимом), или ритуксимабом, винкристином, ишофосфамидом, карбоплатином, идерабицином и дексаметазоном (RVICI режимом) в качестве основной терапии или только основной терапии у пациентов детского и молодого возраста (в возрасте от 3 до 19 лет) с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой (см. раздел 5.1). При проведении данного исследования новых нежелательных реакций зафиксировано не было.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550 99 03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 7172 23-51-35

Эл. почта: pdlc@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Данные о передозировке препаратом Имбрувика ограничены. В исследовании I фазы, в котором пациенты получали данный препарат в дозе до 12,5 мг/кг/сут (1400 мг), максимальная переносимая доза не была достигнута.

Лечение

Специфичный антидот для препарата Имбрувика отсутствует. Необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациентов, принявших дозу выше рекомендуемой, а также проведение надлежащей поддерживающей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ВТК).

Код АТХ: L01EL01.

Механизм действия

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона (ТКБ). Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys 481) в активном центре ТКБ, приводя к стойкому ингибированию ферментативной активности. ТКБ, являющаяся представителем семейства киназ Тес, выступает в качестве важной сигнальной молекулы антигенных рецепторов В-клеток (BCR) и цитокиновых рецепторов. Сигнальный путь BCR задействован в патогенезе ряда В-клеточных злокачественных новообразований,

включая лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому и В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому из малых лимфоцитов. Ключевая роль ТКБ в сигнальной активности В-клеточных поверхностных рецепторов приводит к активации сигнальных путей, необходимых для миграции В-клеток, их хемотаксиса и адгезии. По результатам доклинических исследований ибрутиниб ингибирует пролиферацию и выживаемость злокачественных В-клеток *in vivo*, а также миграцию клеток и их адгезию к субстратам *in vitro*.

Ингибирование ТКБ ибрутинибом увеличивает зависимость клеток ХЛЛ от BCL-2, сигнального пути выживания клеток, в то время как венетоклакс ингибирует BCL-2, что приводит к апоптозу. В доклинических моделях опухолей комбинация ибрутиниба и венетоклакса приводила к усилению клеточного апоптоза и противоопухолевой активности по сравнению с любым препаратом, применяемым в качестве монотерапии.

Лимфоцитоз

В начале терапии у большинства пациентов (66 %) с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов, получавших монотерапию препаратом Имбрувика, наблюдалось обратимое повышение количества лимфоцитов (т.е. на 50 % и более от исходного уровня и с абсолютными значениями 5000/мкл и более), часто сопровождавшееся уменьшением лимфаденопатии. Этот эффект также наблюдался у некоторых пациентов (35 %) с лимфомой из клеток мантийной зоны, получавших препарат Имбрувика. Наблюдаемый лимфоцитоз является отражением фармакодинамического эффекта, и его не следует расценивать как прогрессирование заболевания при отсутствии других клинических проявлений. При обоих заболеваниях лимфоцитоз обычно развивается в течение первых месяцев лечения препаратом Имбрувика, и обычно разрешается с медианой 8 и 14 недель у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой из клеток мантийной зоны и хроническим лимфоцитарным лейкозом/ лимфомой из малых лимфоцитов соответственно (значения времени разрешения лимфоцитоза составляли от 0,1 до 104 недель).

При применении препарата Имбрувика у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/ лимфомой из малых лимфоцитов в составе комбинированной терапии с бендамустином и ритуксимабом или с обинутузумабом лимфоцитоз отмечался редко (у 7 % пациентов в группе, принимавшей препарат Имбрувика + бендамустин + ритуксимаб по сравнению с 6 % пациентов в группе, принимавшей плацебо + бендамустин + ритуксимаб; и у 7 % пациентов в группе, принимавшей препарат Имбрувика + обинутузумаб по сравнению с 1 % пациентов в группе, принимавшей хлорамбуцил и обинутузумаб). Лимфоцитоз не наблюдался у пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема, получавших препарат Имбрувика.

Агрегация тромбоцитов *in vitro*

В исследовании *in vitro* ибрутиниб ингибировал индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов в образцах из группы субъектов с наличием нарушения функции почек или получающих варфарин и из группы здоровых субъектов. Величина ингибирования индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов в группе субъектов, получающих аспирин, была ниже, так как в этой группе индуцированная коллагеном агрегация тромбоцитов была понижена без участия ибрутиниба. Ибрутиниб не продемонстрировал значимого ингибирования агрегации тромбоцитов, связанной с 4 агонистами аденозиндифосфатом (АДФ), арахидоновой кислотой, ристоцетином и тромбиновым рецептором-активатором пептида 6 (TRAP-6) в данных группах субъектов и у здоровых субъектов.

Эффекты в отношении интервала QT/QT_c и сердечной электрофизиологии

Эффекты ибрутиниба в отношении интервала QT_c оценивались у 20 здоровых добровольцев. В супратерапевтических дозах (1680 мг) ибрутиниб не увеличивал интервал QT_c до

клинически значимой величины. Наибольшее значение верхней границы двухстороннего 90 % доверительного интервала для средней разницы между ибрутинибом и плацебо составило менее 10 мс. Также наблюдалось зависимое от концентрации уменьшение интервала QTc (-5,3 мс; 90 % доверительный интервал от -9,4 мс до -1,1 мс при C_{max} 719 нг/мл после приема супратерапевтической дозы 1680 мг), которое не являлось клинически значимым.

Клиническая эффективность и безопасность

Мантийноклеточная лимфома (МКЛ)

Пациенты с ранее не леченной МКЛ с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток.

Комбинированная терапия

Исследование TRIANGLE

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у ранее не леченных пациентов с мантийноклеточной лимфомой, являющихся кандидатами для проведения аутологичной трансплантации стволовых клеток, оценивались в ходе рандомизированного многоцентрового открытого исследования III фазы в трех группах (исследование TRIANGLE). В ходе исследования TRIANGLE 870 пациентов были рандомизированы в 3 группы в соотношении 1:1:1;

- группа препарата Имбрувика: в данной группе лекарственный препарат Имбрувика применяли у пациентов в дозе 560 мг в день (в дни 1-19) в комбинированной терапии с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном (R-CHOP) в течение трех 21-дневных циклов (циклы 1, 3, 5), чередуя с тремя 21-дневными циклами с применением ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина и цисплатина (R-DHAP) (циклы 2, 4, 6) в качестве индукционной терапии с последующим приемом препарата Имбрувика в дозе 560 мг в день в течение 2 лет;

- группа препарата Имбрувика с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток: в данной группе лекарственный препарат Имбрувика применяли у пациентов в дозе 560 мг в день (в дни 1-19) в комбинированной терапии с ритуксимабом, циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном в течение трех 21-дневных циклов (циклы 1, 3, 5), чередуя с тремя 21-дневными циклами с применением ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина и цисплатина (циклы 2, 4, 6) в качестве индукционной терапии с последующей высокодозной химиотерапией и аутологичной трансплантацией стволовых клеток, а затем с последующим приемом препарата Имбрувика в дозе 560 мг в день в течение 2 лет;

- группа аутологичной трансплантации стволовых клеток: в данной группе у пациентов применяли ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон в течение трех 21-дневных циклов (циклы 1, 3, 5), чередуя с тремя 21-дневными циклами с применением ритуксимаба, дексаметазона, цитарабина и цисплатина (циклы 2, 4, 6) в качестве индукционной терапии с последующей высокодозной химиотерапией и аутологичной трансплантацией стволовых клеток (контрольная группа).

Анализы эффективности проводились на основе данных, полученных от 809 пациентов в модифицированной выборке популяции по принципу «намерение лечить» (mITT) с использованием 3 парных сравнений 3 групп лечения: лекарственный препарат Имбрувика с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток против аутологичной трансплантации стволовых клеток; лекарственный препарат Имбрувика против аутологичной трансплантации стволовых клеток; и лекарственный препарат Имбрувика с последующей аутологичной трансплантацией стволовых клеток против лекарственного препарата Имбрувика. Дизайн исследования TRIANGLE изображен на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн исследования TRIANGLE



R-CHOP: ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон

R-DHAP: ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и цисплатин

Индукция с R-CHOP (ритуксимаб в дозе 375 мг/м², циклофосфамид в дозе 750 мг/м², доксорубицин в дозе 50 мг/м², винкристин в дозе от 1,4 мг/м² до максимальной дозы 2 мг, и преднизолоном в дозе 100 мг в дни 1–5) поочередно с R-DHAP (ритуксимаб в дозе 375 мг/м², дексаметазон в дозе 40 мг в дни 1–4, Ага-С 2 x 2 г/м² каждые 12 часов на 2-й день, цисплатин в дозе 100 мг/м²/оксалиплатин 130 мг/м² и G-CSF 5 мкг/кг на 6-й день) была одинаковой во всех 3 группах лечения. Поддерживающая терапия ритуксимабом (в дозе 375 мг/м²) была разрешена во всех группах лечения в соответствии с национальными рекомендациями по лечению.

Медианный возраст пациентов составил 57 лет (в диапазон: от 27 до 68 лет), 77 % из них были мужчинами и 98 % были европеоидной расы. У 99 % пациентов исходный статус эффективности ECOG был 0 или 1. До терапии у 87 % пациентов была зафиксирована стадия заболевания IV согласно классификации по Энн-Арбор, а у 57 %, 28 % и 15 % пациентов был зафиксирован низкий, средний и высокий риск, соответственно, согласно Международному прогностическому индексу мантийноклеточной лимфомы (MIPI).

Ответ опухоли на терапию оценивался в соответствии с пересмотренными критериями Международной рабочей группы (IWG) по неходжкинской лимфоме (НХЛ) (2007). Первичной конечной точкой был показатель выживаемости без неудач терапии (FFS), определяемый как время от рандомизации до стабилизации заболевания в конце индукционной химиоиммунотерапии, прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступало раньше.

При медианном времени наблюдения в исследовании равном 54,9 месяца результаты эффективности для исследования TRIANGLE показаны в таблице 7. Кривые Каплана-Майера для выживаемости без неудач терапии (FFS) и общей выживаемости (OS) показаны на рисунках 2 и 3, соответственно.

Таблица 7. Результаты эффективности у пациентов с ранее не леченной мантийноклеточной лимфомой (исследование TRIANGLE) (модифицированная выборка популяции по принципу «намерение лечить»)

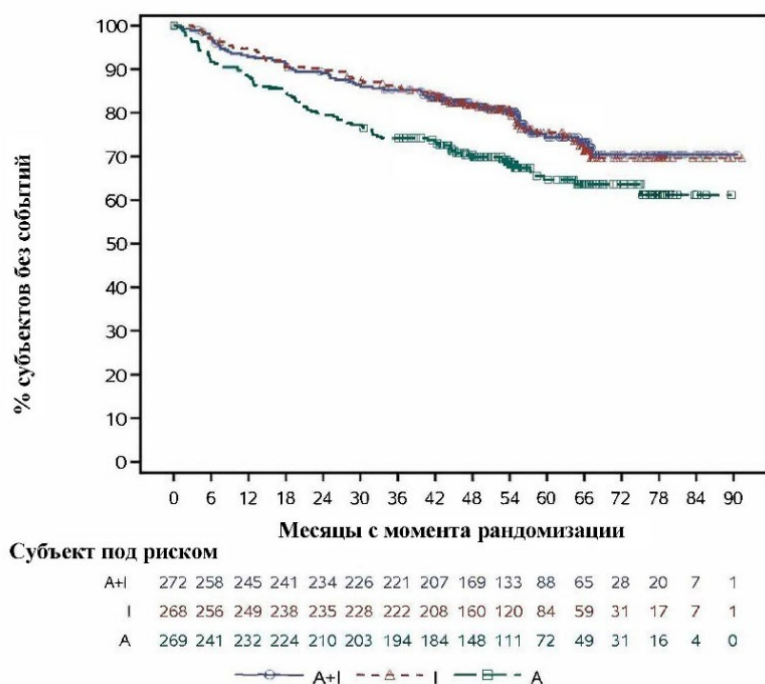
Конечная точка	Группа Имбрувика + аутологичная трансплантация стволовых клеток	Группа Имбрувика N=268	Группа аутологичной трансплантации стволовых клеток
----------------	---	------------------------	---

	клеток N=272		N=269
Выживаемость без неудач терапии			
Количество событий (%)	61 (22,4 %)	61 (22,8 %)	87 (32,3 %)
Стабильное заболевание в конце индукции	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)	5 (1,9 %)
Прогрессирование заболевания	40 (14,7 %)	49 (18,3 %)	60 (22,3 %)
Случаи смерти	20 (7,4 %)	11 (4,1 %)	22 (8,2 %)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	НО (НО, НО)	НО (НО, НО)	НО (НО, НО)
Группа Имбрувика по сравнению с группой аутологичной трансплантации стволовых клеток Соотношение рисков (95 % ДИ) (Р - значение)	0.639 (0,428, 0,953) (0,0068)		
Группа Имбрувика + аутологичная трансплантация стволовых клеток по сравнению с группой аутологичной трансплантации стволовых клеток Соотношение рисков (95 % ДИ) (Р - значение)	0.633 (0,425, 0,945) (0,0058)		
Группа Имбрувика + аутологичная трансплантация стволовых клеток по сравнению с группой Имбрувика Соотношение рисков (95 % ДИ) (Р - значение)	0,983 (0.637, 1,516) (0,9224)		
Общая выживаемость			
Количество смертей (%)	34 (12,5 %)	33 (12,3 %)	60 (22,3 %)
Группа Имбрувика по сравнению с группой аутологичной трансплантации стволовых клеток Соотношение рисков (95 % ДИ) (Р - значение)	0,522 (0,341; 0,799) (0.0023)		
Группа Имбрувика + аутологичная трансплантация стволовых клеток по сравнению с группой аутологичной трансплантации стволовых клеток Соотношение рисков (95% ДИ) (Р - значение)	0.542 (0,356; 0,826) (0,0038)		
Группа Имбрувика + аутологичная трансплантация стволовых клеток по сравнению с группой Имбрувика Соотношение рисков (95 % ДИ) (Р - значение)	1,040 (0,644; 1,679) (0,8721)		
Выживаемость без прогрессирования			
Количество событий (%)	62 (22,8 %)	60 (22,4 %)	87 (32,3 %)
Прогрессирование заболевания	42 (15,4 %)	49 (18,3 %)	63 (23,4 %)
Случаи смертности	20 (7,4 %)	11 (4,1 %)	24 (8,9 %)

Медиана (95 % ДИ), месяцы	НО (НО, НО)	НО (НО, НО)	НО (77,44; НО)
Группа Имбрувика по сравнению с группой аутологичной трансплантации стволовых клеток Соотношение рисков (95 % ДИ) (Р- значение)	0,633 (0,424; 0,946) (0,0060)		
Группа Имбрувика + аутологичная трансплантация стволовых клеток по сравнению с группой аутологичной трансплантации стволовых клеток Соотношение рисков (95 % ДИ) (Р- значение)	0,651 (0,437; 0,969) (0,0093)		
Группа Имбрувика + аутологичная трансплантация стволовых клеток по сравнению с группой Имбрувика Соотношение рисков (95 % ДИ) (Р- значение)	1,021 (0,662; 1,574) (0,9102)		
Общая частота ответов (%)	260 (95,6 %)	258 (96,3 %)	248 (92,2 %)
Частота полного ответа (%)	196 (72,1 %)	180 (67,2 %)	174 (64,7 %)

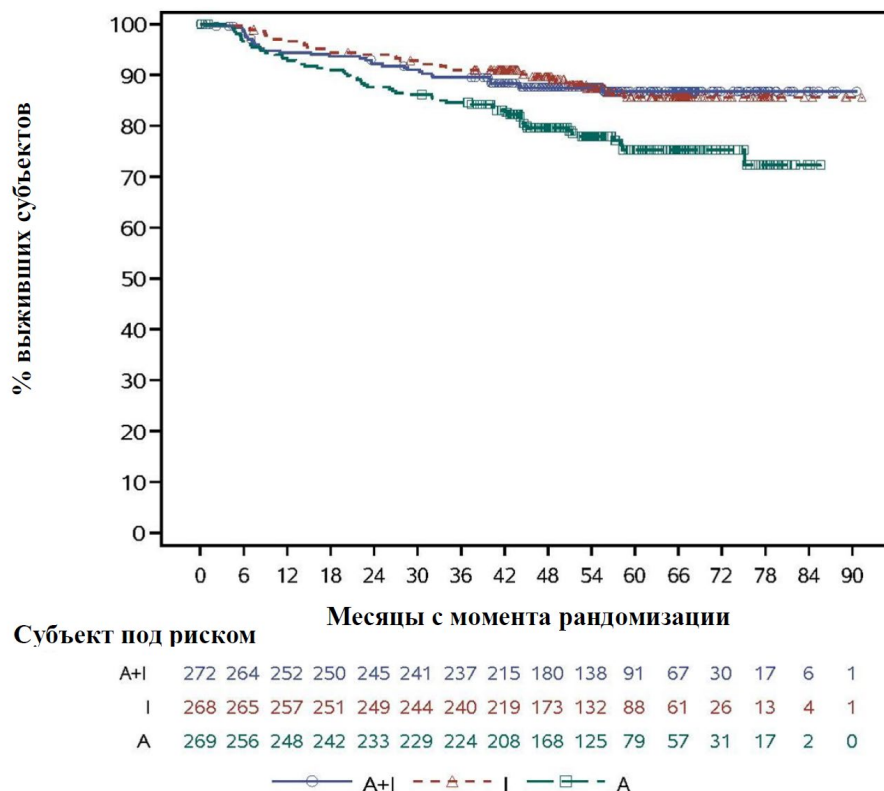
НО = не поддается оценке

Рисунок 2. Кривая Каплана-Майера Европейского сообщества МКЛ, оцененная по выживаемости без неудач терапии в исследовании TRIANGLE (модифицированная выборка популяции по принципу «намерение лечить»)



*A+I= аутологичная трансплантация стволовых клеток + Имбрувика;
I = Имбрувика; A = аутологичная трансплантация стволовых клеток.

Рисунок 3. Кривая Каплана-Майера Европейского сообщества МКЛ, оцененная по общей выживаемости в исследовании TRIANGLE (модифицированная выборка популяции по принципу «намерение лечить»)



*A+I= аутологичная трансплантация стволовых клеток + Имбрувика;

I = Имбрувика;

A = аутологичная трансплантация стволовых клеток.

Пациенты с МКЛ, ранее получившие по крайней мере одну линию терапии

Монотерапия

Исследование PCYC-1104-CA

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у пациентов с МКЛ, получивших по крайней мере одну линию терапии, были изучены в одном открытом многоцентровом исследовании II фазы (PCYC-1104-CA) с участием 111 пациентов. Медиана возраста была равна 68 лет (в диапазоне от 40 до 84 лет), 77 % составляли мужчины и 92 % являлись представителями европеоидной расы. Медиана времени с постановки диагноза – 42 месяца, медиана числа предшествующих линий терапии – 3 (в диапазоне от 1 до 5 линий терапии), в том числе 35 % участников ранее получали высокодозную химиотерапию, 43 % — бортезомиб, 24 % — леналидомид, и 11 % участников прошли трансплантацию стволовых клеток. На скрининге у 39 % пациентов была зарегистрирована крупная опухоль (диаметром ≥ 5 см), у 49 % была установлена высокая оценка рисков на основании упрощенного индекса МIPИ (Международный прогностический индекс для МКЛ), и у 72 % во время скрининга была диагностирована прогрессирующая стадия заболевания (экстранодальные очаги и/или вовлечение костного мозга).

Препарат Имбрувика принимали в дозе 560 мг 1 раз в сутки до момента прогрессирования заболевания или развития неприемлемых проявлений токсичности. Ответ со стороны опухолей оценивали в соответствии с пересмотренными критериями Международной рабочей группы (IWG) для неходжкинских лимфом (НХЛ). Ответ на терапию препаратом Имбрувика показан в таблице 8.

Таблица 8. Общая частота ответов и длительность ответа у пациентов с мантийноклеточной лимфомой, на основании оценок исследователей

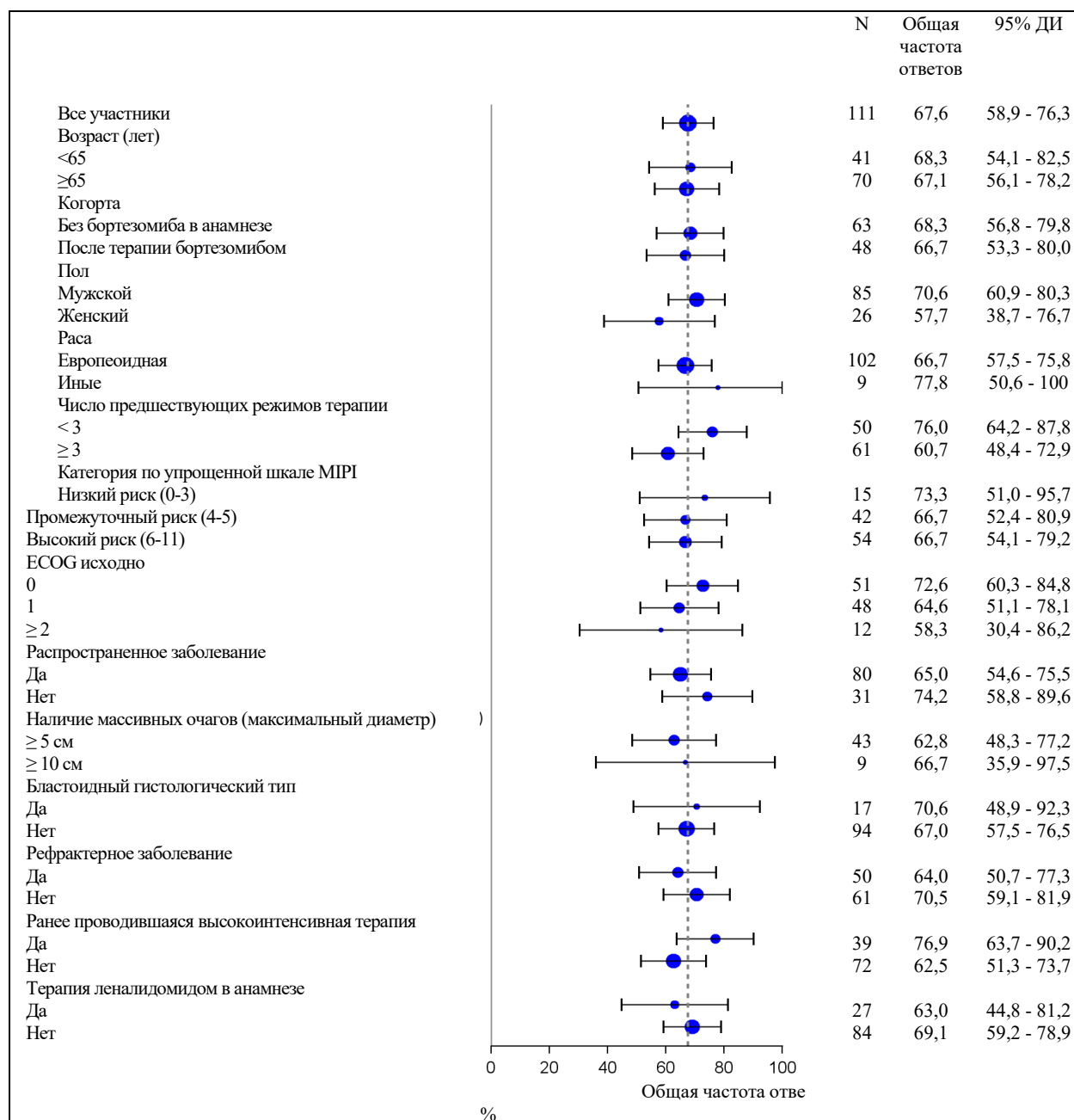
	Всего N = 111
Общая частота ответов (%)	67,6
95 % ДИ (%)	(58,0 – 76,1)
ПО (%)	20,7
ЧО (%)	46,8
Медиана длительности ответа (ПО+ЧО) (месяцев)	17,5 (15,8, не достигнута)
Медиана времени достижения первоначального ответа, месяцев (разброс)	1,9 (1,4 – 13,7)
Медиана времени достижения ПО, месяцев (разброс)	5,5 (1,7 – 11,5)

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ

Данные эффективности дополнительно оценивались Независимым экспертным комитетом (Independent Review Committee, IRC), согласно которому общая частота ответов составила 69 %, частота ПО – 21 %, а частота ЧО – 48 %. Согласно оценкам Независимого экспертного комитета, медиана длительности ответа составила 19,6 месяца.

Общие ответы на препарат Имбрувика не зависели от ранее проводившейся терапии, включая бортезомиб и леналидомид, или фонового риска / прогноза, массивных очагов, пола или возраста (см. рисунок 4).

Рисунок 4. Анализ общей частоты ответов по подгруппам, на основании оценок исследователей (исследование PCYC-1104-CA; 560 мг)



Безопасность и эффективность препарата Имбрувика были продемонстрированы в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы с участием 280 пациентов с МСЛ, ранее получавших по крайней мере одну предшествующую линию терапии (исследование MCL3001). Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 для проведения терапии либо препаратом Имбрувика перорально в дозе 560 мг раз в сутки циклами по 21 день, либо темсиролимус внутривенно в дозе 175 мг в дни 1, 8, 15 первого цикла, а далее – по 75 мг в дни 1, 8, 15 каждого последующего 21-дневного цикла. В обеих группах терапия продолжалась вплоть до прогрессирования заболевания или до момента развития неприемлемой токсичности. Медиана возраста составила 68 лет (в диапазоне от 34 до 88 лет), 74 % были мужского пола и 87 % относились к европеоидной расе. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 43 месяца, а медиана числа ранее проводившихся видов терапии составила 2 (в диапазоне от 1 до 9 режимов), включая 51 %

после высокодозной химиотерапии, 18 % после терапии бортезомибом, 5 % после терапии леналидомидом и 24 % после ранее проведенной трансплантации стволовых клеток. Исходно у 53 % пациентов имелись массивные очаги (≥ 5 см), 21 % относились к категории высокого риска согласно упрощенной шкале МРPI, у 60 % имелось экстранодальное поражение и у 54 % имелось поражение костного мозга на скрининге.

Результаты оценок выживаемости без прогрессирования (ВБП), проводимые Независимым экспертным комитетом согласно пересмотренным критериям IWG для неходжкинской лимфомы (НХЛ), говорили о статистически значимом снижении риска смерти или прогрессирования у пациентов в группе препарата Имбрувика на 57 %. Результаты оценок эффективности в исследовании MCL3001 приведены в таблице 9, а кривые ВБП по методу Каплана-Мейера – на рисунке 5.

Таблица 9. Результаты оценок эффективности в исследовании MCL3001

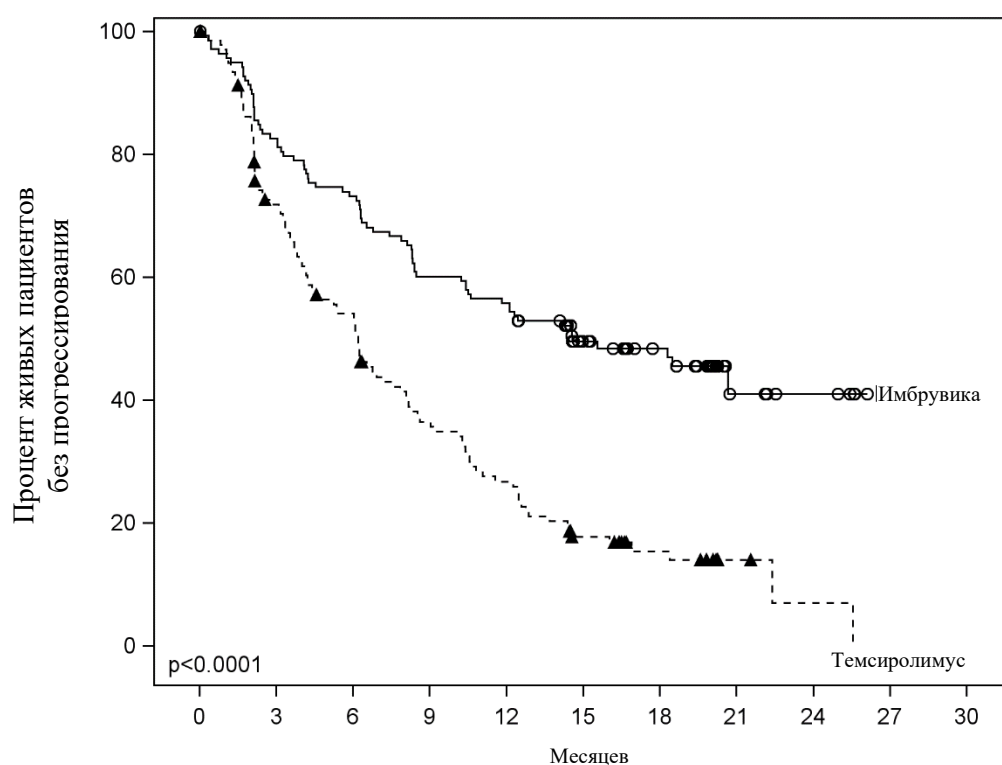
Конечная точка	Имбрувика N=139	Темсиролимуc N=141
Выживаемость без прогрессирования ^a		
Количество событий (%)	73 (52,5)	111 (78,7)
Медиана выживаемости без прогрессирования (95 % ДИ), месяцев	14,6 (10,4 – NE)	6,2 (4,2 – 7,9)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,43 (0,32 – 0,58)	
Общая частота ответов (ПО+ЧО)	71,9 %	40,4 %
Значение <i>p</i>	<i>p</i> < 0,0001	

NE = не подлежит оценке (not estimable); ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ

^a На основании оценок Независимого экспертного комитета (IRC).

Клинически значимое ухудшение симптоматики лимфомы отмечалось у меньшей части пациентов, получавших препарат Имбрувика, по сравнению с получавшими темсиролимуc (27 % и 52 % соответственно), при этом ухудшение симптоматики на терапии препаратом Имбрувика происходило позже, чем на терапии темсиролимуcом (отношение рисков 0,27, *p* < 0,0001).

Рисунок 5. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT) в исследовании MCL3001



Число участников в популяции риска

Имбрувика	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
Темсиролимус	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

—○— Имбрувика - -▲- - Темсиролимус

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) / лимфома из малых лимфоцитов (ЛМЛ)

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ были продемонстрированы в двух неконтролируемых исследованиях и шести рандомизированных, контролируемых исследованиях.

Пациенты с ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавшие лечение

Монотерапия

Исследование PCYC-1115-SA

С целью сравнения действия препарата Имбрувика и хлорамбуцила, было проведено рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы у ранее не получавших лечение пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в возрасте от 65 лет и старше. Пациенты ($n = 269$) были рандомизированы в соотношении 1:1 для терапии препаратом Имбрувика в дозе 420 мг/сут до момента прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, либо хлорамбуцилом в начальной дозе 0,5 мг/кг в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла на протяжении максимум 12 циклов с возможностью индивидуального увеличения дозы до 0,8 мг/кг в зависимости от переносимости. После подтвержденного прогрессирования заболевания пациенты из группы хлорамбуцила могли перейти на ибрутиниб.

Медиана возраста была равна 73 года (в диапазоне от 65 до 90 лет), 63 % участников были мужского пола, 91 % — европеоидной расы, у 91 % пациентов функциональный статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) в начале исследования был равен 0 или 1, и у 9 % — 2. В данное исследование в общей сложности было включено 269 пациентов с ХЛЛ ($n = 249$) или ЛМЛ ($n = 20$). На момент начала исследования у 45 %

участников было диагностировано заболевание на распространенной клинической стадии (III или IV стадия по классификации Rai), у 35 % пациентов был выявлен по крайней мере 1 очаг опухоли диаметром ≥ 5 см, у 39 % участников при исходной оценке присутствовала анемия, у 23 % — тромбоцитопения, у 65 % — повышенный уровень $\beta 2$ -микроглобулина (>3500 мкг/л), у 47 % — клиренс креатинина < 60 мл/мин и у 20 % — делеция 11q, у 6 % пациентов была выявлена мутация делеции 17p/опухолевого белка 53 (TP53), а у 44 % пациентов — немутированная вариабельная область тяжелой цепи иммуноглобулина (IGHV).

На основании выживаемости без прогрессирования (ВБП) по данным независимой экспертной оценки (IRC) согласно критериям IWCLL было установлено статистически достоверное снижение риска смерти или прогрессирования (на 84 %) в группе препарата Имбрувика. Медиана ВБП в группе ибрутиниба после наблюдения с медианой длительности 18 месяцев не была достигнута; в группе хлорамбуцила она была равна 19 месяцев. В группе ибрутиниба было установлено достоверное улучшение ЧОО (82 %) по сравнению с группой хлорамбуцила (35 %). В ходе анализа общей выживаемости (ОВ) также было документировано статистически значимое снижение риска смерти (на 84 %) в группе препарата Имбрувика. В таблице 10 ниже представлены результаты оценки эффективности в исследовании PCYC-1115-CA и кривые Каплана-Мейера для ВБП и ОВ показаны на рисунках 6 и 7, соответственно.

Отмечалось статистически значимое улучшение показателей тромбоцитов или гемоглобина в популяции ИТТ в пользу ибрутиниба, по сравнению с хлорамбуцилом. У пациентов с исходным наличием цитопений показатели стойкого гематологического улучшения были следующими: со стороны тромбоцитов — 77 % и 43 % соответственно; со стороны гемоглобина — 84 % и 45 % соответственно, в группах ибрутиниба и хлорамбуцила.

Таблица 10. Результаты оценок эффективности в исследовании PCYC-1115-CA

Конечная точка	Имбрувика N = 136	Хлорамбуцил N = 133
Выживаемость без прогрессирования ^a		
Количество событий (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Медиана (95 % ДИ), месяцев	Не достигнута	18,9 (14,1 – 22,0)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,161 (0,091 – 0,283)	
Общая частота ответов ^a (ПО+ЧО)	82,4 %	35,3 %
Значение <i>p</i>	< 0,0001	
Общая выживаемость ^b		
Количество смертельных исходов (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,163 (0,048 – 0,558)	

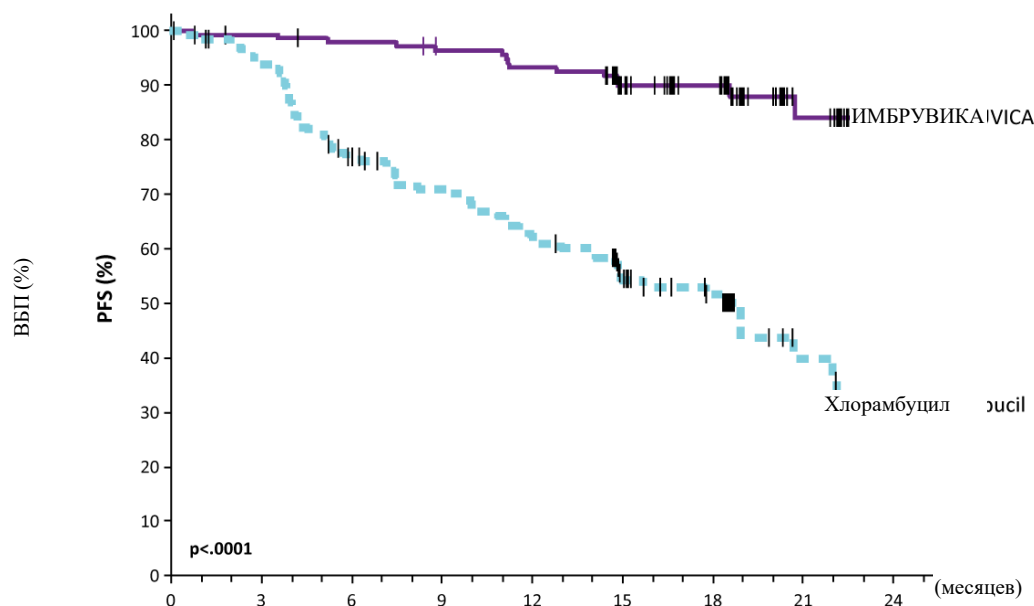
ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ

^a На основании оценок Независимого экспертного комитета (IRC).

^b Медиана ОВ ни в одной группе не была достигнута.

p $< 0,005$ для ОВ.

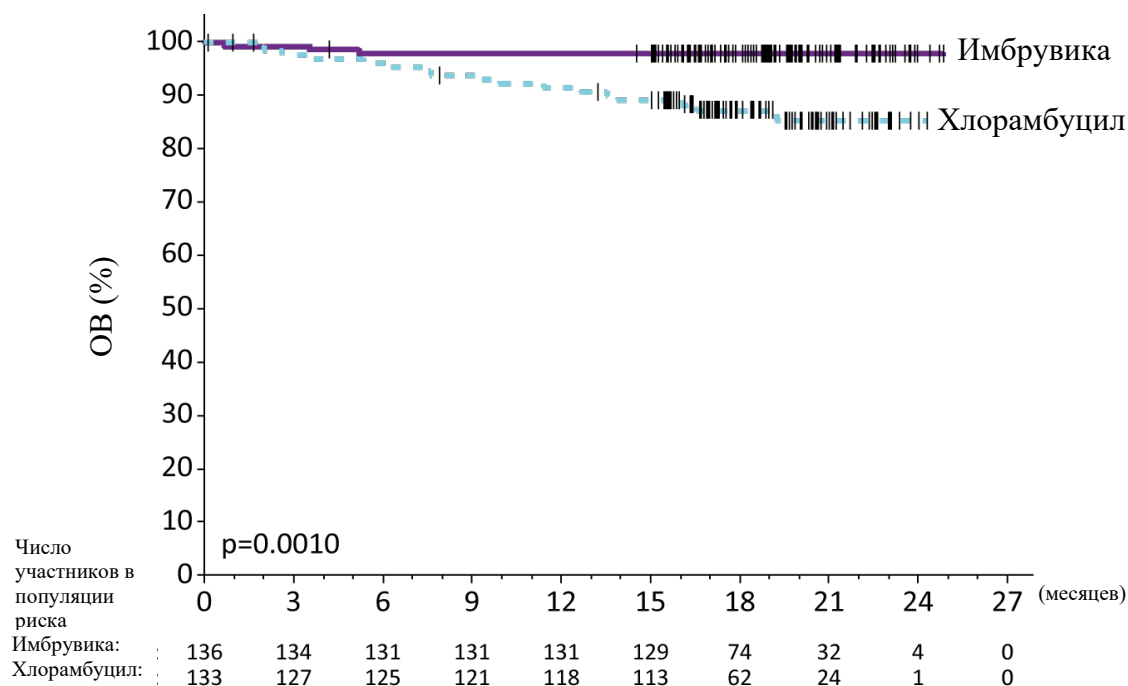
Рисунок 6. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT) в исследовании PCYC-1115-CA



Число участников в популяции риска

ИМБРУВИКА:	IMBUCIL:	136	133	130	126	122	98	66	21	2	0
Хлорамбуцил:	IMBUCIL:	133	121	95	85	74	49	34	10	0	0

Рисунок 7. Кривая общей выживаемости по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT) в исследовании PCYC-1115-CA



Число участников в популяции риска

Имбрувика:	136	134	131	131	131	129	74	32	4	0
Хлорамбуцил:	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

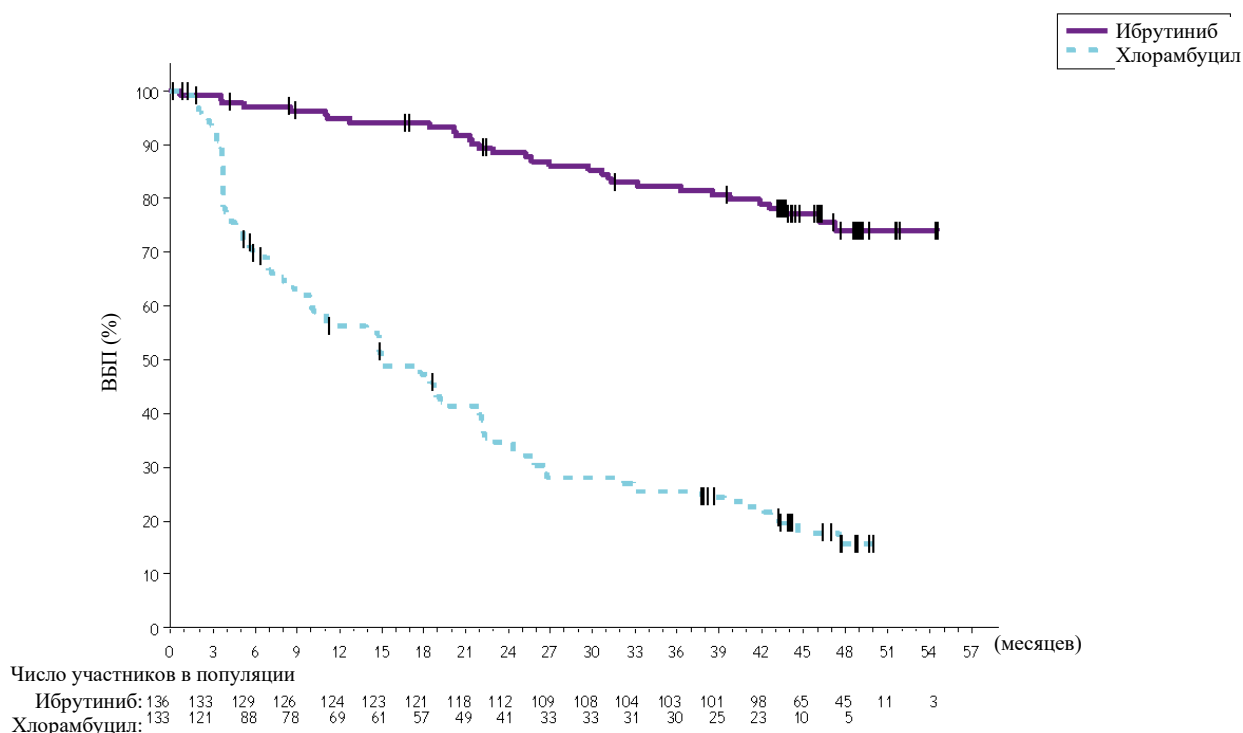
Общая продолжительность наблюдения в 55 месяцев (медиана – 48 месяцев)

По результатам наблюдения, общая продолжительность которого составила 55 месяцев

(медиана – 48 месяцев) в исследовании PCYC-1115-CA и последующем исследовании продолжения терапии у его участников, наблюдалось снижение риска смерти или прогрессирования, на основании оценок исследователей, на 86 % в группе препарата Имбрувика. Медиана ВБП, основанной на оценках исследователей, в группе препарата Имбрувика достигнута не была, а в группе хлорамбуцила составила 15 месяцев [95 % ДИ (10,22 – 19,35)]; (отношение рисков = 0,14 [95 % ДИ (0,09 – 0,21)]). 4-месячная расчетная ВБП составила 73,9 % в группе препарата Имбрувика и 15,5 % в группе хлорамбуцила соответственно. На рисунке 8 приведена кривая ВБП по методу Каплана-Мейера с учетом дополненных данных. Общая частота ответов, основанная на оценках исследователя, составила 91,2 % в группе препарата Имбрувика и 36,8 % в группе хлорамбуцила соответственно. Частота ПО согласно критериям IWCLL составила 16,2 % в группе препарата ИМБРУВИКА и 3,0 % в группе хлорамбуцила. На момент долгосрочного наблюдения в общей сложности 73 участника (54,9 %), первоначально рандомизированных в группу хлорамбуцила, далее получали ибрутиниб в качестве перекрестной терапии. Поэтапная оценка 48-месячной ОВ по методу Каплана-Мейера составила в группе препарата Имбрувика 85,5 %.

Терапевтический эффект ибрутиниба в исследовании PCYC-1115-CA оставался неизменным у пациентов высокого риска с мутациями del 17p/TP53, del 11q и/или с немутантным типом IGTV.

Рисунок 8. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT), согласно оценкам исследователей, в исследовании PCYC-1115-CA, после 55 месяцев наблюдения



Комбинированная терапия

Исследование PCYC-1130-CA

Рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы препарата Имбрувика в комбинации с обинутузумабом, по сравнению с комбинацией хлорамбуцила и обинутузумаба, проводилось у ранее не получавших лечение пациентов с ХЛЛ / лимфомой малых лимфоцитов (ЛМЛ). В это исследование набирались пациенты в возрасте от 65 лет и старше либо в возрасте < 65 лет при наличии сопутствующих медицинских состояний, сниженной функцией почек, что измерялось на основании клиренса креатинина < 70 мл/мин, либо в присутствии мутации

del 17p/TP53. Пациенты (n = 229) рандомизировались в соотношении 1:1 для проведения терапии либо препаратом Имбрувика в дозе 420 мг/сут вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, либо хлорамбуцилом в дозе 0,5 мг/кг в дни 1 и 15 каждого 28-дневного цикла на протяжении 6 циклов. В обеих группах пациенты получали обинутузумаб в дозе 1000 мг в дни 1, 8 и 15 первого цикла, а далее – в первый день 5 последующих циклов (в общей сложности – 6 циклов, каждый – по 28 дней). Первая доза обинутузумаба разделялась между днем 1 (100 мг) и днем 2 (900 мг).

Медиана возраста составила 71 год (в диапазоне от 40 до 87 лет), 64 % пациентов были мужского пола и 96 % относились к европеоидной расе. У всех пациентов исходный функциональный статус по ECOG соответствовал 0 (48 %) или 1-2 (52 %) баллам. Исходно у 52 % была распространенная клиническая стадия (III или IV по классификации Rai), у 32 % имелись массивные очаги (≥ 5 см), у 44 % исходно имелась анемия, у 22 % имелась исходная тромбоцитопения, у 28 % клиренс креатинина составлял < 60 мл/мин, а медиана баллов по шкале CIRS-G (Шкала совокупной оценки тяжести состояния гериатрических пациентов) составила 4 балла (в диапазоне от 0 до 12). Исходно у 65 % пациентов имелись ХЛЛ / ЛМЛ с факторами, определяющими высокий риск (мутации del 17p/TP53 [18 %], del 11q [15 %] или немутантный тип IGHV [54 %]).

Результаты оценок выживаемости без прогрессирования (ВБП), проводимых Независимым экспертным комитетом согласно критериям IWCLL, соответствуют статистически значимому снижению риска смерти или прогрессирования в группе препарата Имбрувика – на 77 %. По результатам наблюдения, медиана продолжительности которого в этом исследовании составила 31 месяц, медиана ВБП в группе препарата Имбрувика + обинутузумаб достигнута не была, в то время как в группе хлорамбуцила + обинутузумаб она составила 19 месяцев. Результаты ВБП и общей частоты ответов, основанных на оценках исследователей и Независимого экспертного комитета, соответствовали друг другу. Результаты оценок эффективности в исследовании PCYC-1130-CA приведены в таблице 11, а кривая ВБП по методу Каплана-Мейера – на рисунке 9.

Таблица 11. Результаты оценок эффективности в исследовании PCYC-1130-CA

Конечная точка	Имбрувика + обинутузумаб N = 113	Хлорамбуцил + обинутузумаб N = 116
Выживаемость без прогрессирования ^a		
Количество событий (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Медиана (95 % ДИ), месяцев	Не достигнута	19,0 (15,1 – 22,1)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,23 (0,15 – 0,37)	
Общая частота ответов ^a (%)	88,5	73,3
ПО ^b	19,5	7,8
ЧО ^c	69,0	65,5

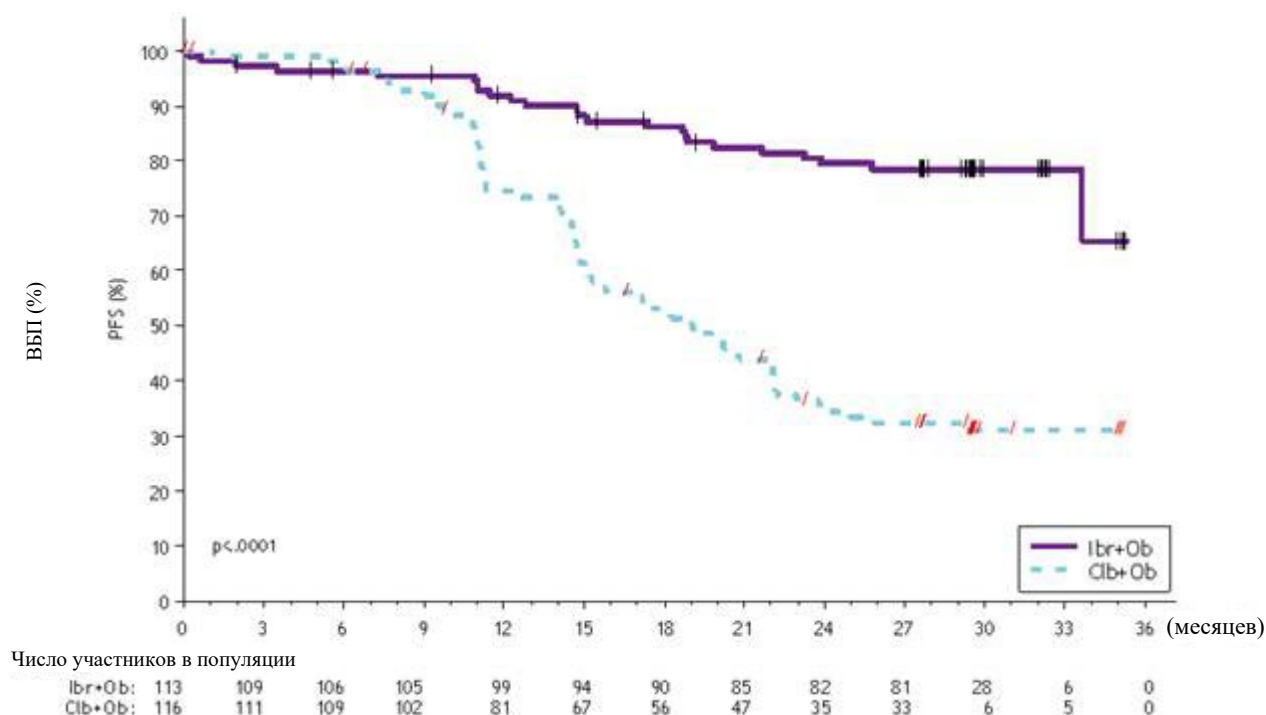
ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ.

^a На основании оценок Независимого экспертного комитета (IRC).

^b Включен 1 пациент в группе препарата Имбрувика + обинутузумаба, у которого был достигнут полный ответ с неполным восстановлением костного мозга (ПОн).

^c ЧО = ЧО + ПОн.

Рисунок 9. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT) в исследовании PCYC-1130-CA



Ibr = ибрутиниб; Ob = обинутузумаб; Clb = хлорамбуцил

Терапевтический эффект ибрутиниба оставался неизменным в популяции пациентов с ХЛЛ / ЛМЛ высокого риска (с мутациями del 17p/TP53, del 11q или с немутантным типом IGHV), в виде отношения рисков ВП, которое составило 0,15 [95 % ДИ (0,09 – 0,27)], как представлено в таблице 12. Двухлетние расчетные оценки ВП в популяции высокого риска с ХЛЛ/ЛМЛ составили 78,8 % [95 % ДИ (67,3 – 86,7)] и 15,5 % [95 % ДИ (8,1 – 25,2)] в группах препарата Имбрувика + обинутузумаба и хлорамбуцила + обинутузумаба соответственно.

Таблица 12. Анализ ВП по подгруппам (исследование PCYC-1130-CA)

	N	Отношение рисков	95 % ДИ
Все участники	229	0,231	0,145 - 0,367
Высокий риск (del17p/TP53 / del11q / немутантный тип IGHV)			
Да	148	0,154	0,087 - 0,270
Нет	81	0,521	0,221 - 1,231
Del17p/TP53			
Да	41	0,109	0,031 - 0,380
Нет	188	0,275	0,166 - 0,455
Результаты флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)			
Del17p	32	0,141	0,039 - 0,506
Del11q	35	0,131	0,030 - 0,573
Прочее	162	0,302	0,176 - 0,520
Немутантный тип IGHV			
Да	123	0,150	0,084 - 0,269
Нет	91	0,300	0,120 - 0,749
Возраст			

<65	46	0,293	0,122 - 0,705
≥65	183	0,215	0,125 - 0,372
Массивные очаги			
<5 см	154	0,289	0,161 - 0,521
≥5 см	74	0,184	0,085 - 0,398
Стадия по Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115 - 0,424
III/IV	119	0,246	0,127 - 0,477
ECOG согласно ИРК			
0	110	0,226	0,110 - 0,464
1-2	119	0,239	0,130 - 0,438

Значения отношения рисков основаны на анализе без стратификации

Инфузионные реакции какой-либо степени тяжести наблюдались у 25 % пациентов, получавших препарат Имбрувика в комбинации с обинутузумабом, и у 58 % пациентов, получавших хлорамбуцил в комбинации с обинутузумабом. Серьезные инфузионные реакции степени 3 или более высокой степени тяжести наблюдались у 3 % пациентов, получавших препарат Имбрувика в комбинации с обинутузумабом, и у 9 % пациентов, получавших хлорамбуцил в комбинации с обинутузумабом.

Исследование E1912

У ранее не получавших лечение пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в возрасте 70 лет или младше, было проведено рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы для оценки безопасности и эффективности препарата Имбрувика в комбинации с ритуксимабом [IR] по сравнению со стандартной химиотерапией флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом [FCR]. У всех пациентов клиренс креатинина при исходной оценке был выше показателя 40 мл/мин. Из исследования исключили пациентов с делецией 17p. Пациентов (n = 529) были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения терапии в режиме IR или FCR. Препарат Имбрувика принимали в дозе 420 мг/сут до момента прогрессирования заболевания или развития неприемлемых проявлений токсичности. Флударабин применялся в дозе 25 мг/м², циклофосфамид – 250 мг/м² (оба препарата вводили в дни 1, 2 и 3 циклов 1-6). Применение ритуксимаба в группе IR было начато на втором цикле, а в группе FCR - на первом цикле; данный препарат вводили в дозе 50 мг/м² в день 1 первого цикла, 325 мг/м² в день 2 первого цикла и 500 мг/м² в день 1 пяти последующих циклов (всего 6 циклов). Длительного каждого цикла составляла 28 дней.

Медиана возраста была равна 58 лет (в диапазоне от 28 до 70 лет), 67 % участников были мужского пола, 90 % — европеоидной расы. У всех пациентов исходный функциональный статус согласно шкале ECOG был равен 0-1 балла (98 %) или 2 балла (2 %). По оценке исходных данных у 43 % пациентов было диагностировано заболевание III или IV стадии по классификации Rai, у 59 % пациентов присутствовали факторы высокого риска (мутация TP53 [6 %], делеция q11 [22 %] или немутантный генIGHV [53 %]).

В таблице 13 ниже представлены результаты оценки эффективности из исследования E1912 после наблюдения с медианой длительности 37 месяцев. Кривые Каплана - Мейера для ВБП, оцененные по критериям IWCLL, и ОВ показаны на рисунках 10 и 11, соответственно.

Таблица 13. Результаты оценки эффективности в исследовании E1912

Конечная точка	Ибрутиниб + ритуксимаб (IR) N = 354	Флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (FCR) N = 175
<i>Выживаемость без прогрессирования</i>		

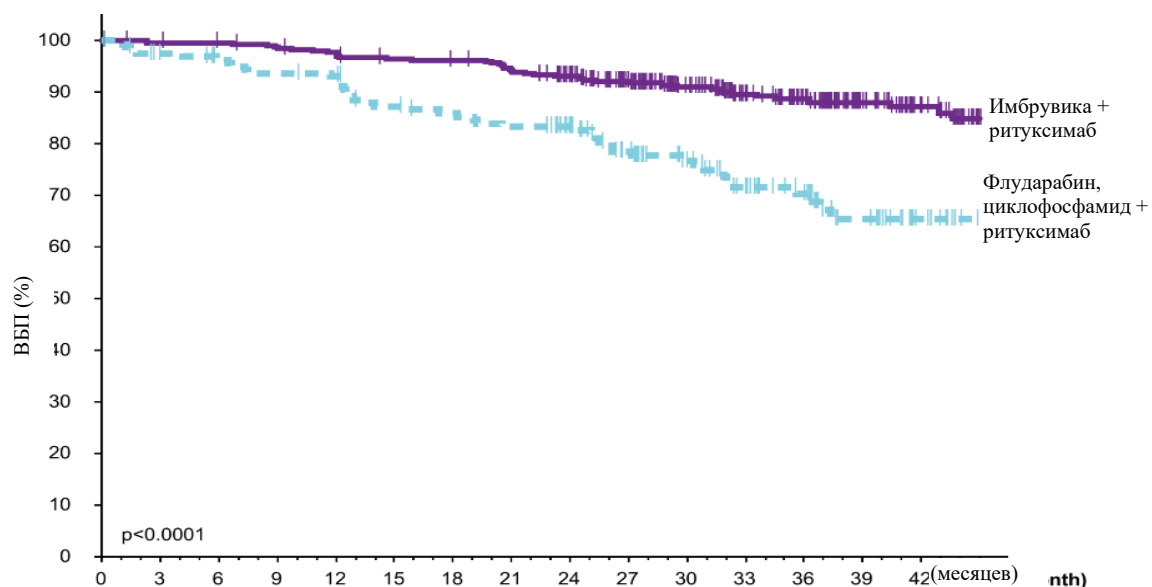
Число событий (%)	41 (12)	44 (25)
Прогрессирование заболевания	39	38
Случаи смерти	2	6
Медиана (95 % ДИ), месяцы	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95 % ДИ)	0,34 (0,22, 0,52)	
Значение P ^a	<0,0001	
Общая выживаемость		
Число смертей (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95 % ДИ)	0.17 (0.05, 0.54)	
Значение P ^a		
Общая частота ответа^b (%)	96.9	85.7

^a Значение P вычислено на основании нестратифицированного логранкового критерия.

^b По оценке исследователей.

HR = отношение рисков; NE = не подлежит оценке.

Рисунок 10. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT) у пациентов с ХЛЛ / ЛМЛ в исследовании E1912



Число участников в популяции риска

Имбрувика + ритуксимаб	54	351	349	345	339	334	332	324	307	270	227	185	159	108	79	52
Флударабин, циклофосфамид + ритуксимаб	75	158	152	148	145	134	129	125	114	95	79	64	51	34	20	10

Терапевтический эффект ибрутиниба оставался неизменным в популяции пациентов с ХЛЛ / ЛМЛ высокого риска (с мутациями del 17p/TP53, del 11q или с немутантным типом IGHV), в виде отношения рисков ВБП, которое составило 0,23 [95 % ДИ (0,13 – 0,40)], $p < 0,0001$, как представлено в таблице 14. 3-летние расчетные оценки ВБП в популяции высокого риска с ХЛЛ / ЛМЛ составили 90,4 % [95 % ДИ (85,4 – 93,7)] и 60,3 % [95 % ДИ (46,2 – 71,8)] в группах IR и FCR соответственно.

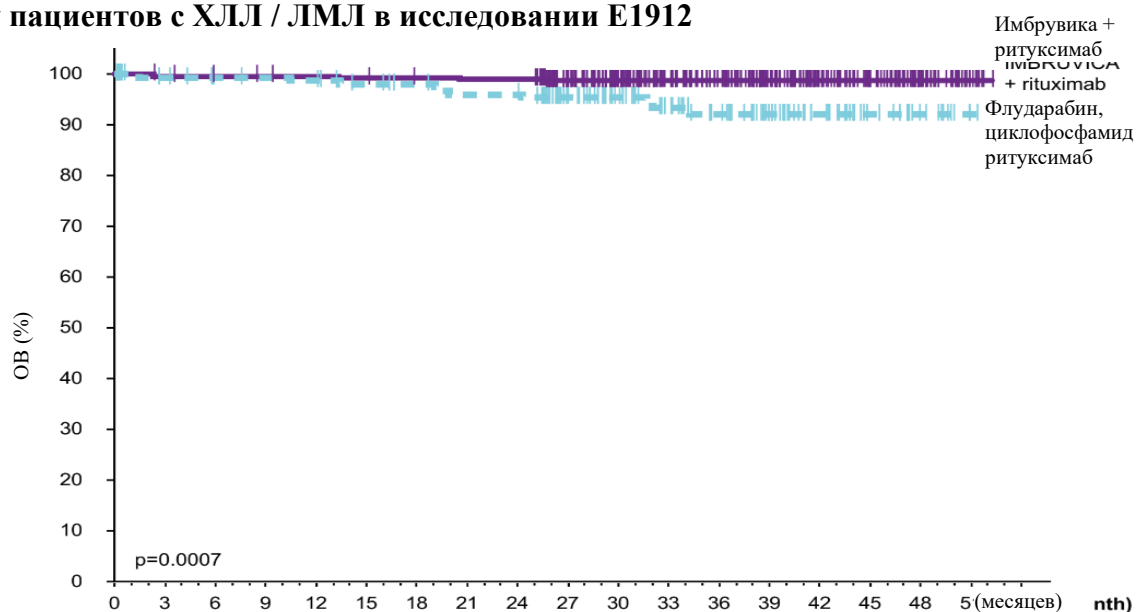
Таблица 14. Анализ ВБП по подгруппам (исследование E1912)

	N	Отношение рисков	95 % ДИ
--	---	------------------	---------

Все пациенты	529	0,340	0,222 - 0,522
Высокий риск (TP53 / del11q / немутантный тип IGHV)			
Да	313	0,231	0,132 - 0,404
Нет	216	0,568	0,292 - 1,105
del11q			
Да	117	0,199	0,088 - 0,453
Нет	410	0,433	0,260 - 0,722
Немутантный тип IGHV			
Да	281	0,233	0,129 - 0,421
Нет	112	0,741	0,276 - 1,993
Массивные очаги			
<5 см	316	0,393	0,217 - 0,711
≥5 см	194	0,257	0,134 - 0,494
Стадия по Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224 - 0,708
III/IV	228	0,281	0,148 - 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138 - 0,422
1-2	194	0,551	0,271 - 1,118

Значения отношения рисков основаны на анализе без стратификации

Рисунок 11. Кривая общей выживаемости по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT) у пациентов с ХЛЛ / ЛМЛ в исследовании E1912



Число участников в популяции риска

Имбрувика + ритуксимаб	354	351	349	348	347	346	344	343	343	308	263	225	195	152	100	73	39	8	0
Флударабин, циклофосфамид + ритуксимаб	175	163	158	157	155	151	148	144	143	123	102	86	72	53	37	21	10	1	0

Комбинированная терапия фиксированной длительности

Исследование PCYC-1142-CA

В многоцентровом, состоящем из 2 когорт исследовании II фазы, проведенном для изучения отмены (под контролем МОБ [минимальной остаточной болезни]) и фиксированной длительности терапии препаратом Имбрувика в комбинации с венетоклаксом, участвовали взрослые пациенты в возрасте не старше 70 лет, ранее не получавшие лечение по поводу ХЛЛ

или лимфомы из малых лимфоцитов (ЛМЛ). В это исследование были включены 323 пациента, из которых 159 пациентам была назначена терапия фиксированной длительности, состоявшая из 3 циклов монотерапии препаратом Имбрувика, с последующим переходом на терапию препаратом Имбрувика в комбинации с венетоклаком на протяжении 12 циклов (включая 5 недель постепенного повышения доз). Продолжительность каждого цикла составляла 28 дней. Препарат Имбрувика применялся в дозе 420 мг/сут. Венетоклак применялся ежедневно, начиная с дозы в 20 мг на протяжении 1 недели, и далее с повышением дозы каждую неделю – 50 мг, 100 мг и 200 мг – вплоть до рекомендованной суточной дозы в 400 мг. У пациентов с подтвержденным прогрессированием согласно критериям IWCLL после завершения режима фиксированной длительности допускалось повторное применение препарата Имбрувика в виде монотерапии.

Медиана возраста составила 60 лет (в диапазоне от 33 лет до 71 года), 67 % были мужчинами и 92 % относились к европеоидной расе. У всех пациентов исходный статус по ECOG составлял 0 (69 %) или 1 (31 %). В это исследование были включены 146 пациентов с ХЛЛ и 13 пациентов с ЛМЛ. Исходно у 13 % пациентов имели место ХЛЛ/ЛМЛ с del 17p, у 18 % - с del 11q, у 17 % - с 17p/мутацией TP53, у 56 % - немутантный статусIGHV и у 19 % - комплексный кариотип. Наиболее распространенными причинами начала терапии ХЛЛ, в частности, являлись: лимфаденопатия (65 %), прогрессирующий лимфоцитоз (51 %), спленомегалия (30 %), утомляемость (24 %), прогрессирующая недостаточность костного мозга в виде анемии и/или тромбоцитопении (23 %) и ночная потливость (21 %). При исходной оценке риска синдрома лизиса опухоли у 21 % пациентов отмечалась высокая опухолевая нагрузка. После 3 циклов вводной терапии препаратом Имбрувика высокая опухолевая нагрузка отмечалась у 1 % пациентов. Высокая опухолевая нагрузка определялась как любой лимфатический узел размером ≥ 10 см или любой лимфатический узел размером ≥ 5 см при абсолютном числе лимфоцитов $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$.

В таблице 15 приведены результаты оценок эффективности в исследовании PCYC-1142-CA, основанные на оценках IRC (независимого экспертного комитета) по критериям IWCLL, после наблюдения, медиана продолжительности которого составила 28 месяцев; частота отрицательного статуса по минимальной статочной болезни (МОБ) приведена в таблице 16.

Таблица 15. Результаты оценок эффективности в исследовании PCYC-1142-CA (когорта фиксированной длительности)

Конечная точка ^a	Имбрувика + венетоклак	
	Без Del 17p (N = 136)	Всего (N = 159)
Общая частота ответов, n (%) ^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95 % ДИ (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Частота полных ответов, n (%) ^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95 % ДИ (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Медиана длительности ПО, месяцев (разброс) ^d	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^a На основании оценок независимого экспертного комитета (IRC).

^b Общий ответ = ПО + ПОн + луЧО + ЧО.

^c Включая 3 пациентов с полным ответом и неполным восстановлением костного мозга (ПОн).

^d Обозначение «+» означает цензурированное наблюдение.

ПО = полный ответ; ПОн = полный ответ с неполным восстановлением костного мозга; луЧО = частичный ответ со стороны лимфатических узлов; ЧО = частичный ответ; NE = не подлежало оценке (not evaluable).

Таблица 16. Частота отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни в исследовании PCYC-1142-CA (когорта фиксированной длительности)

Конечная точка	Имбрувика + венетоклакс	
	Без Del 17p (N = 136)	Всего (N = 159)
Частота отрицательного статуса по МОБ		
Костный мозг, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95 % ДИ	(53,6 - 69,9)	(52,1 - 67,4)
Периферическая кровь, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95 % ДИ	(69,3 - 83,6)	(70,2 - 83,3)
Частота отрицательного статуса по МОБ через 3 месяца после завершения терапии		
Костный мозг, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95 % ДИ	(46,0 - 62,8)	(44,4 - 60,0)
Периферическая кровь, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95 % ДИ	(49,0 - 65,7)	(48,9 - 64,3)

Оценка МОБ проводилась с помощью проточной цитометрии периферической крови или костного мозга центральной лабораторией. Определение отрицательного статуса: < 1 клетки ХЛЛ на 10000 лейкоцитов ($<1 \times 10^4$).

ДИ = доверительный интервал.

По результатам данной оценки у 84 пациентов с отрицательным статусом МОБ в периферической крови имелись парные образцы костного мозга; из них у 76 пациентов (90 %) отрицательный статус МОБ отмечался как в периферической крови, так и в костном мозге.

В когорте фиксированной длительности случаев синдрома лизиса опухоли у пациентов, получавших препарат Имбрувика в комбинации с венетоклаксом, не наблюдалось.

ХЛЛ/ЛМЛ с del 17p/TP53 в исследовании PCYC-1142-CA

У пациентов с del 17p / мутацией TP53 (n = 27) общая частота ответов, основанная на оценках IRC, составила 96,3 %; частота полных ответов составила 55,6 %, а медиана длительности ответа достигнута не была (в диапазоне от 4,3 до 22,6 месяца). Частота отрицательного статуса МОБ у пациентов с del 17p / мутацией TP53 через 3 месяца после завершения терапии составила 40,7 % в образцах костного мозга и 59,3 % в образцах периферической крови.

Исследование CLL3011

В рандомизированном открытом исследовании III фазы, проведенном для сравнения терапии препаратом Имбрувика в комбинации с венетоклаксом и комбинации хлорамбуцила с обинутузумабом, участвовали ранее не получавшие лечение пациенты с ХЛЛ или ЛМЛ в возрасте от 65 лет или старше, а также взрослые пациенты в возрасте < 65 лет с > 6 баллов по шкале CIRS или клиренсом креатинина от ≥ 30 до < 70 мл/мин. Исключались пациенты с del 17p или с известными мутациями TP53. Пациенты (n = 211) рандомизировались в соотношении 1:1 для проведения терапии либо препаратом Имбрувика в комбинации с венетоклаксом, либо хлорамбуцилом в комбинации с обинутузумабом. В группе, получавшей препарат Имбрувика в комбинации с венетоклаксом, препарат Имбрувика применялся в виде монотерапии на протяжении 3 циклов, а далее препарат Имбрувика применялся в комбинации с венетоклаксом на протяжении 12 циклов (включая 5-недельный период постепенного повышения доз). Продолжительность каждого цикла составляла 28 дней. Препарат Имбрувика

применялся в дозе 420 мг/сут. Венетоклакс применялся ежедневно, начиная с дозы 20 мг на протяжении 1 недели, а далее – с повышением дозы каждую неделю – 50 мг, 100 мг и 200 мг – с выходом на рекомендованную суточную дозу в 400 мг. Пациенты, рандомизированные в группу хлорамбуцила в комбинации с обинутузумабом, получали терапию на протяжении 6 циклов. Обинутузумаб применялся в дозе 1000 мг в дни 1, 8 и 15 цикла 1. Во время циклов с 2 по 6 обинутузумаб вводился в дозе 1000 мг в день 1. Хлорамбуцил применялся в дозе 0,5 мг/кг массы тела в дни 1 и 15 циклов с 1 по 6. Пациенты с подтвержденным прогрессированием согласно критериям IWCLL после завершения какого-либо из режимов фиксированной длительности могли получать препарат Имбрувика в виде монотерапии.

Медиана возраста составила 71 год (в диапазоне от 47 до 93 лет), 58 % были мужчинами и 96 % относились к европеоидной расе. У всех пациентов исходный функциональный статус по ECOG составлял 0 (35 %), 1 (53 %) или 2 (12 %). В исследование были включены 197 пациентов с ХЛЛ и 14 пациентов с ЛМЛ. Исходно у 18 % пациентов имелись ХЛЛ/ЛМЛ с del 11q, а у 52 % - немутантный статусIGHV. Наиболее распространенные причины начала терапии ХЛЛ включали: конституциональную симптоматику (59 %), прогрессирующую недостаточность костного мозга (48 %), лимфаденопатию (36 %), спленомегалию (28 %) и прогрессирующий лимфоцитоз (19 %). При исходной оценке риска синдрома лизиса опухоли у 25 % пациентов отмечена высокая опухолевая нагрузка. После 3 циклов вводной монотерапии препаратом Имбрувика высокая опухолевая нагрузка была у 2 % пациентов. Высокая опухолевая нагрузка определялась как любой лимфатический узел ≥ 10 см; или любой лимфатический узел ≥ 5 см при абсолютном числе лимфоцитов $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$.

В таблице 17 приведены результаты по эффективности в исследовании CLL3011, основанные на оценках независимого экспертного комитета (IRC) согласно критериям IWCLL, после наблюдения с медианой продолжительности в 28 месяцев; на рисунке 12 приведены кривые ВВП по методу Каплана-Мейера, а в таблице 18 – частота отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни (МОБ).

Таблица 17. Результаты оценок эффективности в исследовании CLL3011

Конечная точка ^a	Имбрувика + венетоклакс N = 106	Хлорамбуцил + обинутузумаб N = 105
Выживаемость без прогрессирования		
Количество событий (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Медиана (95 % ДИ), месяцев	NE (31,2 - NE)	21,0 (16,6 - 24,7)
HR (95 % ДИ)	0,22 (0,13, 0,36)	
Значение p ^b	< 0,0001	
Общая частота ответов (%) ^c	86,8	84,8
95 % ДИ	(80,3 - 93,2)	(77,9 - 91,6)
Частота полных ответов (%) ^d	38,7	11,4
95 % ДИ	(29,4 - 48,0)	(5,3 - 17,5)
Значение p ^e	< 0,0001	

^a На основании оценок независимого экспертного комитета (IRC).

^b Значение p получено с применением стратифицированного логрангового критерия.

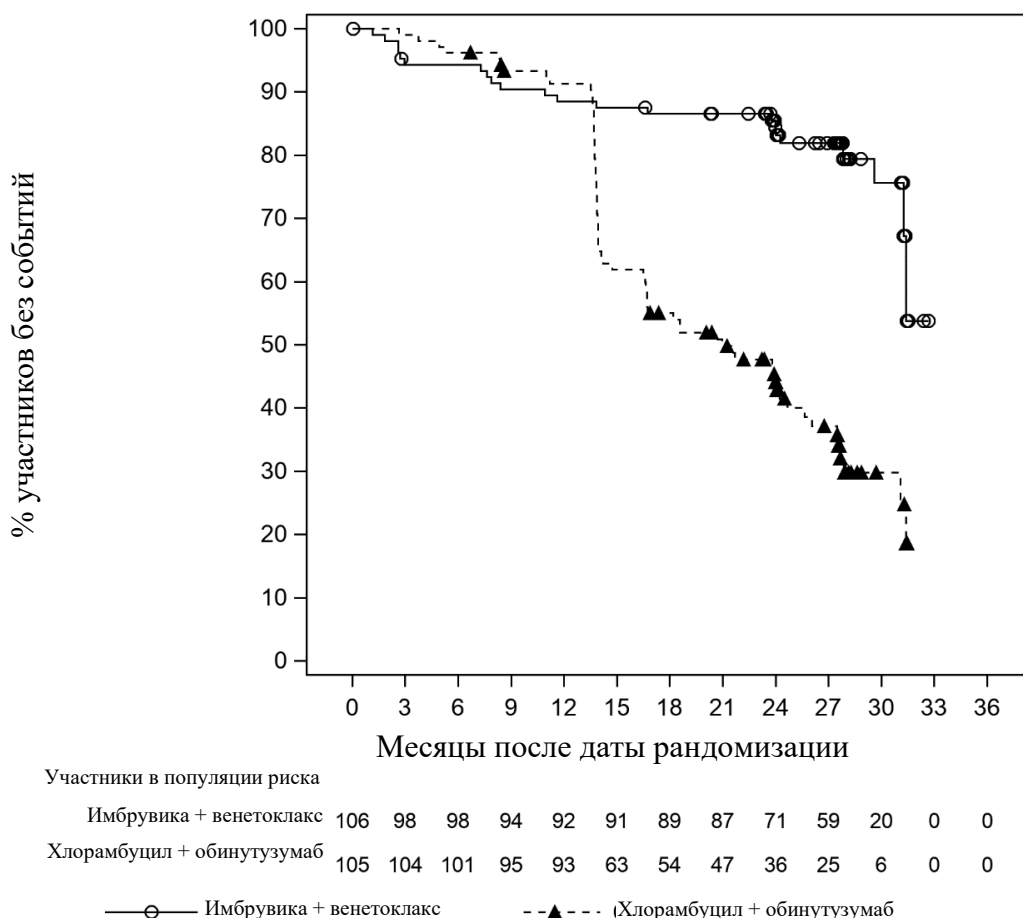
^c Общий ответ = ПО + ПОн + луЧО + ЧО.

^d Включая 3 пациентов в группе ИМБРУВИКА + венетоклакс с полным ответом и неполным восстановлением костного мозга (ПОн).

^e Значение p получено с применением критерия χ^2 по методу Cochran-Mantel-Haenszel.

ПО = полный ответ; ПОн = полный ответ с неполным восстановлением костного мозга; NE = не подлежало оценке (not evaluable); луЧО = частичный ответ со стороны лимфатических узлов; ЧО = частичный ответ.

Рисунок 12. Кривые выживаемости без прогрессирования (в популяции «согласно назначенному лечению» [ITT]) у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в исследовании CLL3011 по методу Каплана-Мейера



Терапевтический эффект комбинации препарата Имбрувика с венетоклаксом сохранялся во всей популяции пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ высокого риска (с мутацией TP53, del 11q или с немутантным статусомIGHV), при этом отношение рисков для выживаемости без прогрессирования составило 0,23 [95 % ДИ (0,13 – 0,41)].

После наблюдения с продолжительностью в 28 месяцев данные по общей выживаемости остаются незрелыми, а общее число смертельных исходов составило 23: 11 (10,4 %) в группе препарата Имбрувика в комбинации с венетоклаксом и 12 (11,4 %) в группе хлорамбуцила в комбинации с обинутузумабом.

Таблица 18. Частота отрицательного статуса по минимальной остаточной болезни в исследовании CLL3011

	Метод NGS ^a		Проточная цитометрия ^b	
	Имбрувика + венетоклакс N = 106	Хлорамбуцил + обинутузумаб N = 105	Имбрувика + венетоклакс N = 106	Хлорамбуцил + обинутузумаб N = 105
Частота отрицательного статуса по МОБ				
Костный мозг, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 % ДИ	(46,2 - 65,1)	(13,2 - 28,7)	(59,0 - 76,8)	(14,8 - 30,9)

Значение p	< 0,0001		< 0,0001	
Периферическая кровь, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95 % ДИ	(50,1 - 68,8)	(30,6 - 49,4)	(72,6 - 87,8)	(37,1 - 56,2)
Значение p	0,0055		< 0,0001	
Частота отрицательного статуса по МОБ через 3 месяца после завершения терапии				
Костный мозг, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95 % ДИ	(42,4 - 61,4)	(9,9 - 24,4)	(47,2 - 66,0)	(9,1 - 23,2)
Значение p	< 0,0001		< 0,0001	
Периферическая кровь, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95 % ДИ	(45,2 - 64,2)	(29,7 - 48,4)	(52,0 - 70,6)	(31,5 - 50,4)
Значение p	0,0259		0,0038	

Значения p получены с применением критерия χ^2 по методу Cochran-Mantel-Haenszel. Кроме значения p по частоте отрицательного статуса МОБ в костном мозге с использованием метода NGS, который является основным анализом МОБ, все прочие значения p носят номинальный характер.

На основании порогового уровня в 10^{-4} , с использованием метода секвенирования нового поколения (clonoSEQ).

Оценка МОБ проводилась путем проточной цитометрии образцов периферической крови или костного мозга центральной лабораторией. Определение отрицательного статуса: <1 клетки ХЛЛ на 10000 лейкоцитов ($<1 \times 10^4$).

ДИ = доверительный интервал; NGS = секвенирование нового поколения (next-generation sequencing).

Через 3 месяца после завершения терапии у 56 пациентов в группе препарата Имбрувика с венетоклаксом, статус МОБ которых в периферической крови по методу NGS был отрицательным, имелись парные образцы костного мозга; среди них у 52 пациентов (92,9 %) отрицательный статус МОБ отмечался в образцах как периферической крови, так и костного мозга.

Через 12 месяцев после завершения терапии частота отрицательного статуса МОБ в образцах периферической крови составила 49,1 % (52/106) по методу NGS и 54,7 % (58/106) при использовании проточной цитометрии у пациентов, получавших препарат Имбрувика в комбинации с венетоклаксом, а у пациентов, получавших хлорамбуцил в комбинации с обинутузумабом, на соответствующей точке времени, этот показатель составил 12,4 % (13/105) по методу NGS и 16,2 % (17/105) при использовании проточной цитометрии.

Синдром лизиса опухоли отмечался у 6 пациентов, получавших хлорамбуцил в комбинации с обинутузумабом, в то время как среди пациентов, получавших препарат Имбрувика в комбинации с венетоклаксом, случаев синдрома лизиса опухоли не отмечалось.

Пациенты с ХЛЛ/ЛМЛ после по крайней мере одной предшествующей линии терапии

Монотерапия

Исследование PCYC-1102-CA

В данном открытом многоцентровом исследовании участвовал 51 пациент с ХЛЛ / ЛМЛ, доза составляла 420 мг раз в сутки. Терапия препаратом Имбрувика проводилась вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана возраста составила 68 лет (в диапазоне от 37 до 82 лет), медиана времени с момента постановки диагноза составила 80 месяцев, а медиана числа ранее проведенных режимов терапии составила 4 (в диапазоне от 1 до 12 режимов терапии), включая применение нуклеозидных аналогов у 92 %, ритуксимаба у 98 %, алкилирующих препаратов у 86 %, бендамустина у 39 % и офатумумаба у 20 % в анамнезе. Исходно у 39 % пациентов имелась стадия IV по классификации Rai,

массивные очаги (≥ 5 см) у 45 %, del 17p у 35 % и del 11q у 31 %.

Общая частота ответов оценивалась исследователями согласно критериям Международной рабочей группы по ХЛЛ (IWCLL) от 2008 года. Ответы на терапию препаратом Имбрувика у 51 пациента, по результатам наблюдения, медиана продолжительности которого составила 16 месяцев, приведены в таблице 19.

Таблица 19. Общая частота ответов у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, получавших препарат Имбрувика в дозе 420 мг – в исследовании PCYC-1102-CA (N = 51)

Общая частота ответов (ПО+ЧО) (95 % ДИ) (%)	78,4 (64,7 – 88,7)
ПО (%)	3,9
ЧО (%)	74,5
Общая частота ответов, включая частичный ответ с лимфоцитозом (ЧОЛ) (%)	92,2
Медиана длительности ответа (ПО+ЧО)	Не достигнута ¹
Медиана времени до первоначального ответа, месяцев (разброс)	1,8 (1,4 – 12,2)

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ

¹ 92,5 % пациентов, достигших ответов, были цензурированы (т.е. без прогрессирования и живы) после наблюдения, медиана продолжительности которого составила 16,4 месяца.

Дополнительно была проведена оценка данных эффективности с использованием критериев IWCLL Независимым экспертным комитетом, и общая частота ответов при этом составила 65 % (95 % ДИ: 50 % - 78 %), все ответы были частичными. Длительность ответа находилась в диапазоне от 4 до более 24 месяцев. Медиана длительности ответа достигнута не была.

Исследование PCYC-1112-CA

С целью сравнения препарата Имбрувика и офатумумаба у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ было проведено рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы. Пациентов (n = 391) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Имбрувика в дозе 420 мг 1 раз в сутки до момента прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности, либо офатумумаба на протяжении до 12 доз (300/2000 мг). Средний возраст пациентов был равен 67 лет (в диапазоне от 30 до 88 лет), 68 % участников были мужского пола, 90 % — европеоидной расы. У всех пациентов исходный функциональный статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 91 месяц, среднее число предшествующих линий терапии было равно 2 (в диапазоне от 1 до 13 линий). При оценке исходных данных у 58 % пациентов было диагностировано наличие по крайней мере 1 опухоли диаметром ≥ 5 см. У 32 % пациентов была идентифицирована делеция 17p (с 50 % пациентов, имеющих делецию 17p/TP53 мутации), у 24 % — делеция 11q, и у 47 % пациентов был идентифицирован немутированный IGHV.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП), основанная на оценках Независимого экспертного комитета (IRC) согласно критериям IWCLL, соответствовала статистически значимому снижению риска смерти или прогрессирования у пациентов в группе препарата Имбрувика, степень которого составила 78 %. Результаты оценок ВБП, проведенных исследователями и Независимым экспертным комитетом, соответствовали друг другу. По результатам анализа ОВ выявлено статистически значимое снижение риска смерти у пациентов в группе препарата Имбрувика, степень которого составила 57 %. Результаты оценок в исследовании PCYC-1112-CA приведены в таблице 20.

Таблица 20. Результаты оценок эффективности у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов (исследование PCYC-1112-CA)

Конечная точка	Имбрувика N = 195	Офатумумаб N = 196
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана выживаемости без прогрессирования, месяцев	Не достигнута	8,1
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,215 (0,146; 0,317)	
Общая выживаемость ^а		
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,434 (0,238; 0,789) ^б	
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,387 (0,216; 0,695) ^в	
Общая частота ответов ^{д,е} (%)	42,6	4,1
Общая частота ответов, включая частичный ответ с лимфоцитозом (ЧОЛ) ^д (%)	62,6	4,1

ДИ = доверительный интервал.

^a Медиана ОВ ни в одной из групп не была достигнута.

^b Пациенты, рандомизированные в группу офатумумаба, у которых произошло прогрессирование, были цензурированы на момент начала терапии ингибитором, в применимых случаях.

^c Анализ чувствительности, при проведении которого пациенты из группы офатумумаба с последующим перекрестом терапии не цензурировались по дате первого приема препарата Имбрувика.

^d Согласно оценкам Независимого экспертного комитета. Для подтверждения ответа требовались повторные КТ.

^e Все ответы – частичные. В анализе общей частоты ответов $p < 0,0001$.

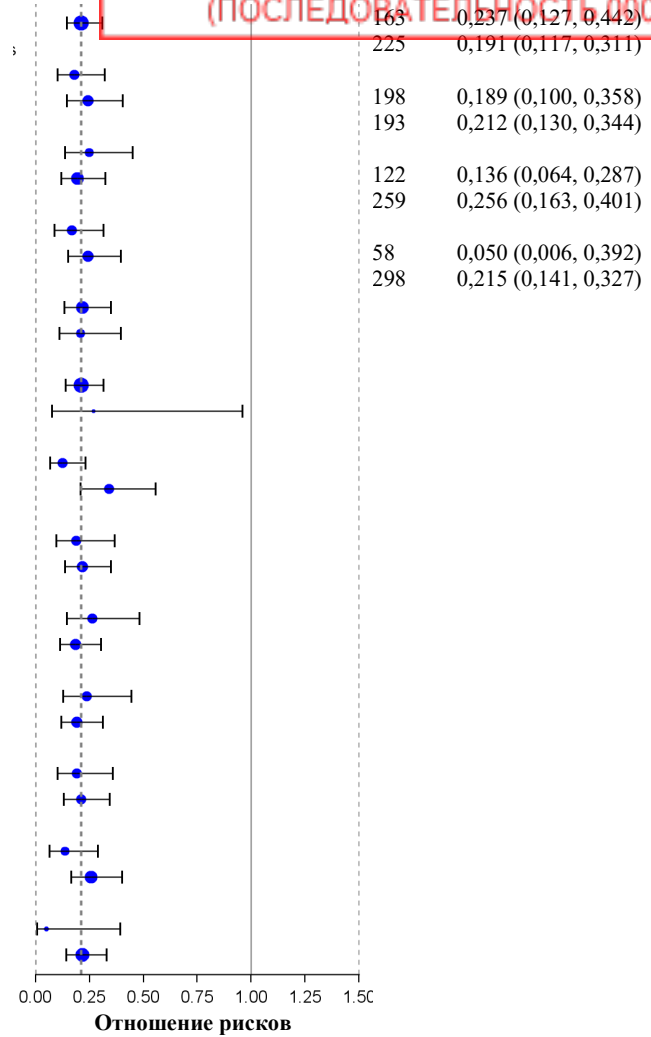
Медиана продолжительности наблюдения в исследовании = 9 месяцев.

Эффективность оставалась схожей во всех изученных подгруппах, включая пациентов с делециями 17p, что заранее было установлено в качестве фактора стратификации (см. рисунок 13).

Рисунок 13. Анализы выживаемости без прогрессирования, основанные на оценках Независимого экспертного комитета, по подгруппам (исследование PCYC-1112; 420 мг)

	В пользу ибрутиниба	В пользу офатумумаба	N	Отношение рисков (95% ДИ)
Все участники			391	0,210 (0,143, 0,306)
Рефрактерность заболевания к пуриновым аналогам				
Да			175	0,178 (0,100, 0,320)
Нет			215	0,242 (0,145, 0,404)
dell7p				
Да			127	0,247 (0,136, 0,450)
Нет			264	0,194 (0,117, 0,323)
Возраст				
< 65 лет			152	0,166 (0,088, 0,315)
≥ 65 лет			239	0,243 (0,149, 0,395)
Пол				
Мужской			266	0,216 (0,134, 0,348)
Женский			125	0,207 (0,108, 0,396)
Раса				
Европеоидная			351	0,209 (0,140, 0,313)
Не европеоидная			40	0,267 (0,074, 0,960)
Географический регион				
США			192	0,123 (0,066, 0,232)
Европа/иные			199	0,341 (0,209, 0,557)
Исходная стадия Rai				
Стадия 0-II Rai			169	0,188 (0,096, 0,367)
Стадия III-IV Rai			222	0,217 (0,134, 0,350)
Исходный статус по ECOG				
0			159	0,263 (0,144, 0,481)
1			232	0,184 (0,111, 0,304)
Объемные очаги				

< 5 см
≥ 5 см
Число ранее проведенных линий терапии
<3
≥3
del11q
Да
Нет
Исходные уровни β2-микроглобулина
≤ 3,5 мг/л
> 3,5 мг/л



На рисунках 14 и 15 приведены кривые ВВП и ОВ по методу Каплана-Мейера соответственно.

Рисунок 14. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT) в исследовании PCYC-1112-CA

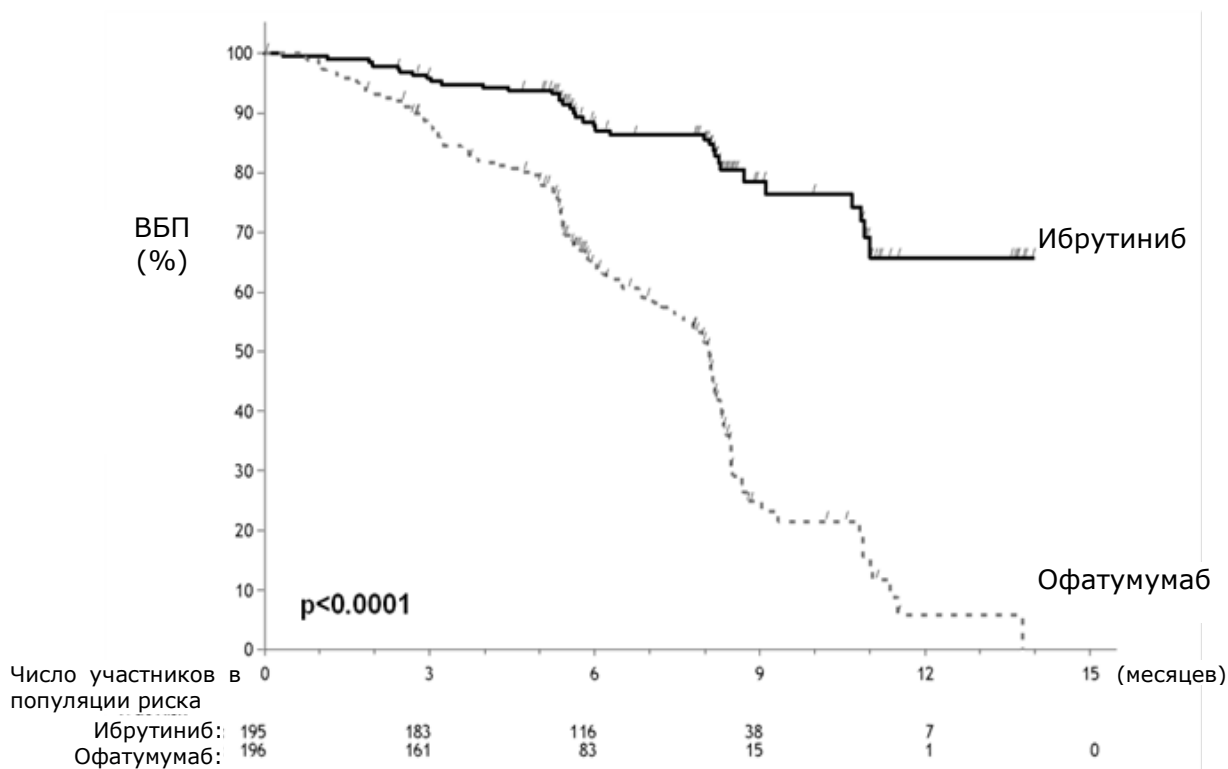
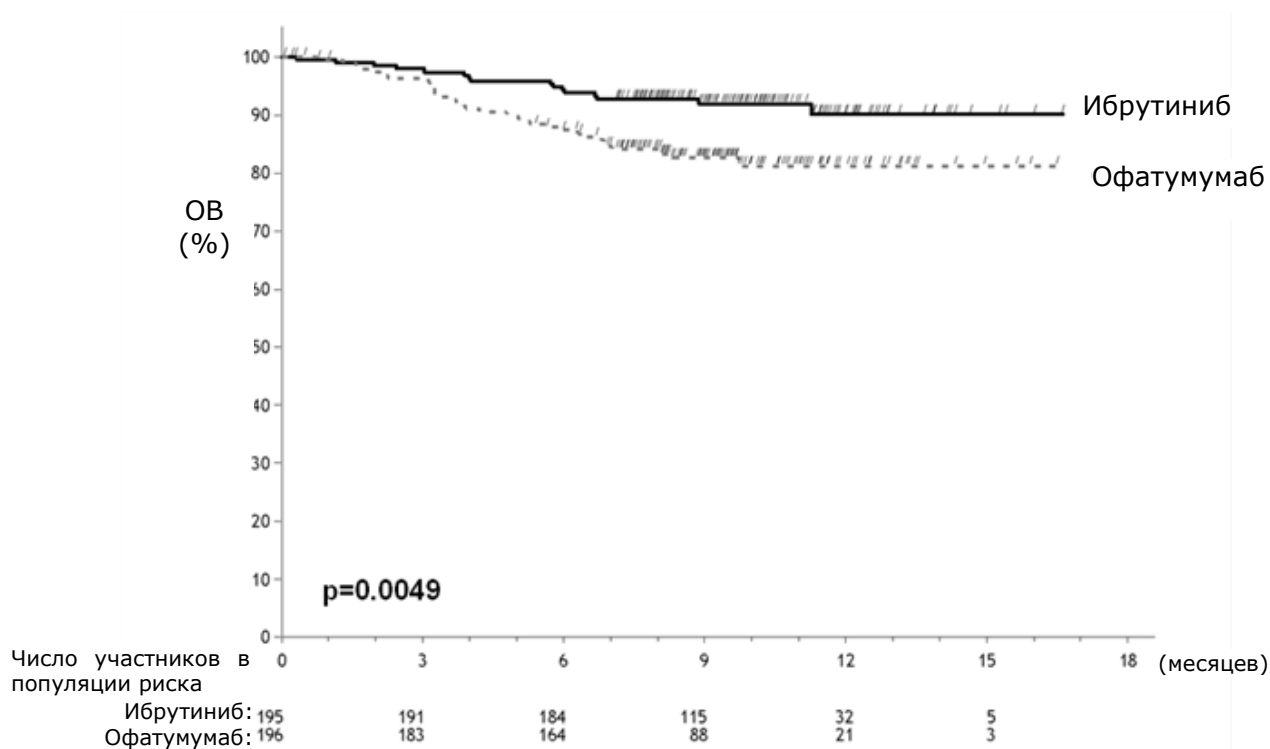


Рисунок 15. Кривая общей выживаемости по методу Каплана-Мейера (для популяции ITT) в исследовании PCYC-1112-CA



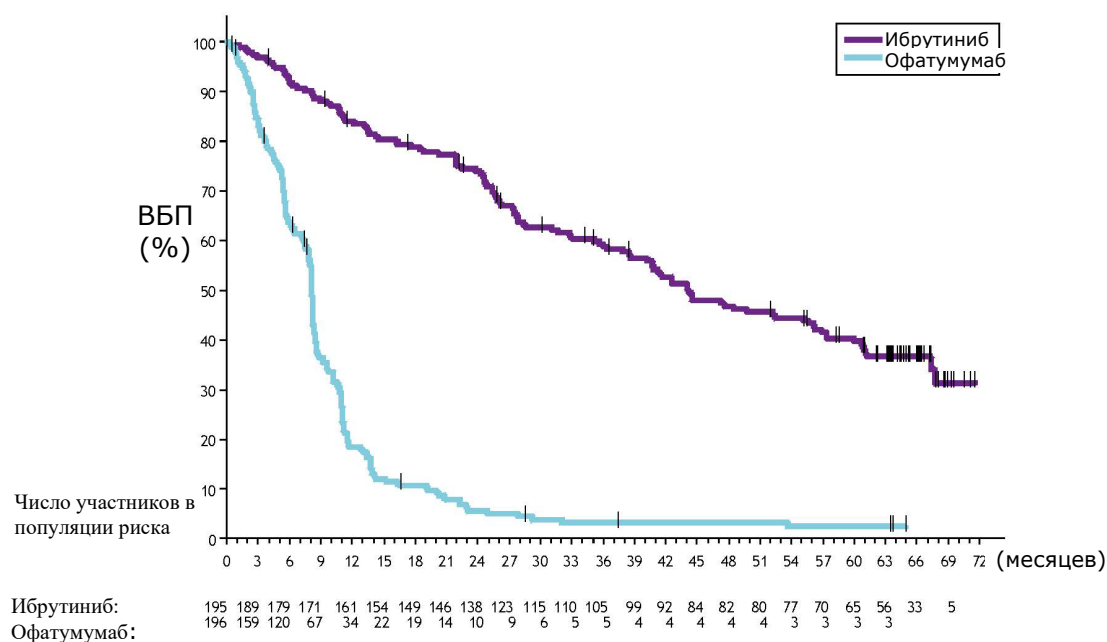
Итоговый анализ по прошествии 65 месяцев наблюдения

После достижения медианы продолжительности наблюдения в исследовании PCYC-1112-CA, составившей 65 месяцев, у пациентов в группе препарата Имбрувика отмечалось снижение

риска или прогрессирования, основанного на оценках исследователей, составившее 85 %. Медиана ВБП, на основании оценок исследователей согласно критериям IWCLL, составила 44,1 месяца [95 % ДИ (38,47, 56,18)] в группе препарата Имбрувика и 8,1 месяца [95 % ДИ (7,79, 8,25)] в группе офатумумаба соответственно; отношение рисков = 0,15 [95 % ДИ (0,11, 0,20)]. На рисунке 16 приведены кривые по методу Каплана-Мейера для ВБП с учетом дополненных данных. Общая частота ответов, на основании оценок исследователей, в группе препарата Имбрувика составила 87,7 % по сравнению с 22,4 % в группе офатумумаба. На момент итогового анализа 133 (67,9 %) из 196 участников, первоначально рандомизированных в группу офатумумаба, перешли на терапию ибрутинибом. Медиана значения ВБП2 (времени от рандомизации до события ВБП после первой из последующих видов противоопухолевой терапии), на основании оценок исследователей, согласно критериям IWCLL, составила 65,4 месяца [95 % ДИ (51,61, верхняя граница не поддается оценке)] в группе препарата Имбрувика и 38,5 месяца [95 % ДИ (19,98, 47,24)] в группе офатумумаба соответственно; отношение рисков = 0,54 [95 % ДИ (0,41, 0,71)]. Медиана ОВ составила 67,7 месяца [95 % ДИ (61,0, верхняя граница не поддается оценке)] в группе препарата Имбрувика.

Терапевтический эффект ибрутиниба в исследовании PCYC-1112-CA оставался неизменным у пациентов высокого риска с мутациями del 17p/TP53, del 11q и/или с немутантным типом IGHV.

Рисунок 16. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (популяция ITT), основанная на оценках исследователей, в исследовании PCYC-1112-CA по результатам итогового анализа после продолжительности наблюдения в 65 месяцев



ХЛЛ/ЛМЛ с делецией 17p

В исследование PCYC-1112-CA были включены 12 пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ при наличии делеции 17p. Медиана возраста составила 67 лет (в диапазоне от 30 до 84 лет), 62 % были мужского пола и 88 % относились к европеоидной расе. У всех пациентов исходный функциональный статус по ECOG соответствовал 0 или 1 баллу. Выживаемость без прогрессирования и общая частота ответов оценивались Независимым экспертным комитетом. В таблице 20 приведены результаты оценок эффективности у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ с делецией 17p.

Таблица 20. Результаты оценок эффективности у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ с делецией 17p

Конечная точка	Имбрувика N = 63	Офатумумаб N = 64
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана выживаемости без прогрессирования, месяцев	Не достигнута	5,8
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,25 (0,14; 0,45)	
Общая частота ответов (%)	47,6 %	4,7 %
Общая частота ответов, включая ЧОЛ^а	66,7 %	4,7 %

^а На основании оценок Независимого экспертного комитета. Все ответы были частичными; ни у одного из пациентов не был достигнут полный ответ.

ДИ = доверительный интервал; ЧОЛ = частичный ответ с лимфоцитозом

Общая продолжительность наблюдения в 63 месяца (медиана – 56 месяцев)

После завершения общей продолжительности наблюдения в 63 месяца (медиана – 56 месяцев) в исследовании PCYC-1112-CA медиана ВБП, на основании оценок исследователей, у пациентов с del 17p, согласно критериям IWCLL, составила 40,6 месяца [95 % ДИ (25,36, 44,55)] в группе препарата Имбрувика и 6,2 месяца [95 % ДИ (4,63, 8,11)] в группе офатумумаба соответственно; отношение рисков = 0,12, ([95 % ДИ (0,07, 0,21)]. Общая частота ответов, основанная на оценках исследователей, у пациентов с del 17p в группе препарата Имбрувика составила 88,9 % по сравнению с 18,8 % в группе офатумумаба.

Комбинированная терапия

Исследование CLL3001

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у ранее получавших лечение пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ была дополнительно изучена в рандомизированном, многоцентровом, двойном слепом исследовании III фазы применения препарата Имбрувика в комбинации с режимом BR, по сравнению с комбинацией плацебо и режима BR. Пациенты (n = 578) были рандомизированы в соотношении 1:1 для проведения терапии либо препаратом Имбрувика в дозе 420 мг/сут, либо плацебо, в комбинации с режимом BR вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Все пациенты получали терапию в режиме BR на протяжении максимум шести 28-дневных циклов. Бендамустин вводился в дозе 70 мг/м² путем внутривенной инфузии на протяжении 30 минут в дни 2 и 3 цикла 1, а далее – в дни 1 и 2 циклов 2-6, на протяжении до 6 циклов. Ритуксимаб вводился в дозе 375 мг/м² в день 1 первого цикла и в дозе 500 мг/м² в день 1 циклов с 2 по 6. 90 пациентов, рандомизированных в группу плацебо в комбинации с режимом BR, перешли на терапию препаратом Имбрувика после прогрессирования, подтвержденного Независимым экспертным комитетом. Медиана возраста составила 34 года (в диапазоне от 21 до 86 лет), 66 % были мужского пола и 91 % относились к европеоидной расе. У всех пациентов исходно функциональный статус по ECOG соответствовал 0 или 1 баллу. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 5,9 года, а медиана числа ранее проведенных режимов терапии составила 2 (в диапазоне от 1 до 11 режимов терапии). Исходно у 56 % пациентов имелся по крайней мере 1 опухолевый очаг размером ≥ 5 см, у 26 % имелись del 11q и у 72 % – немутантный типIGHV.

По результатам анализа выживаемости без прогрессирования (ВБП), основанной на оценках Независимого экспертного комитета, согласно критериям IWCLL, было выявлено статистически значимое снижение риска смерти или прогрессирования, составившее 80 %. Результаты оценок эффективности в исследовании CLL3001 приведены в таблице 21, а кривая ВБП по методу Каплана-Мейера – на рисунке 17.

Таблица 21. Результаты оценок эффективности в исследовании CLL3001

Конечная точка	Имбрувика + BR N=289	Плацебо + BR N=289
Выживаемость без прогрессирования ^a		
Количество событий (%)	56 (19,4)	183 (63,3)
Медиана (95 % ДИ), месяцы	Не достигнута	13,3 (11,3, 13,9)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,20 (0,15, 0,28)	
Общая частота ответов ^b (%)	82,7	67,8
ПО/ПОн	10,4	2,8
Общая выживаемость ^c		
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,628 (0,385, 1,024)	
Минимальная остаточная болезнь – отрицательный статус ^d (%)	12,8	4,8

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ПОн = полный ответ с неполным восстановлением костного мозга.

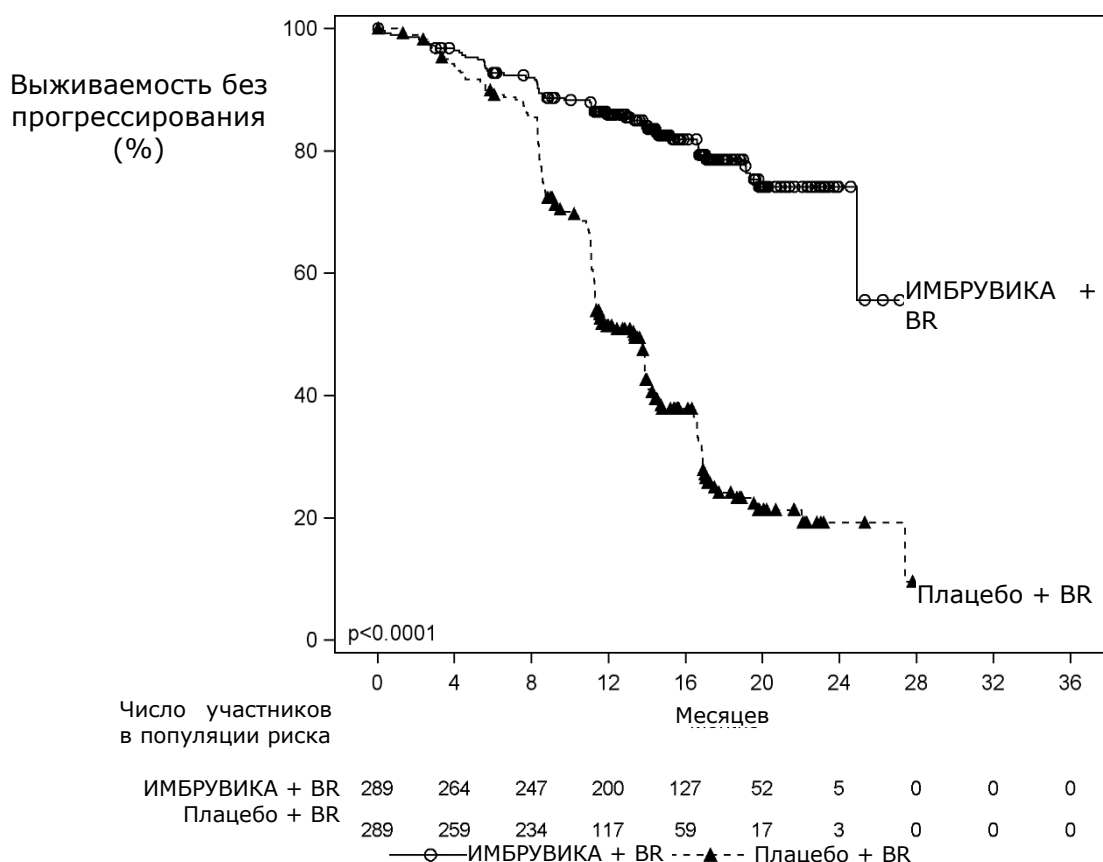
^a На основании оценок Независимого экспертного комитета.

^b На основании оценок Независимого экспертного комитета, общая частота ответов (ПО, ПОн, частичный ответ со стороны лимфатических узлов, частичный ответ).

^c Медиана ОВ ни в одной из групп не была достигнута.

^d Оценка МОБ проводилась у пациентов с подозрением на полный ответ; у 120 пациентов, получавших препарат Имбрувика, и у 57 пациентов, получавших плацебо, были взяты образцы для оценки МОБ.

Рисунок 17. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (популяция ITT) в исследовании CLL3001



Макроглобулинемия Вальденстрема

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика при макроглобулинемии Вальденстрема [МВ] (лимфоплазмочитарная лимфома с экскрецией IgM) были оценены в одном

одностороннем и одном рандомизированном контролируемом исследовании.

Исследование PCYC-1118E

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика у пациентов с МВ изучали в открытом многоцентровом исследовании PCYC-1118E в единственной группе из 63 ранее получавших лечение пациентов. Медиана возраста была равна 63 года (в диапазоне от 44 до 86 лет), 76 % участников были мужского пола, 95 % — европеоидной расы. У всех пациентов исходный функциональный статус по шкале ECOG был равен 0 или 1. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 74 месяца, медиана числа предшествующих линий терапии была равна 2 (в диапазоне от 1 до 11 линий терапии). При исходной оценке медиана уровня IgM в сыворотке была равна 3,5 г/дл, у 60 % пациентов была анемия (гемоглобин ≤ 11 г/дл).

Препарат Имбрувика в дозе 420 мг применяли 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемых проявлений токсичности. Первичной конечной точкой в этом исследовании была ЧОО по оценке исследователей. Значения ЧОО и ДО оценивали по критериям Третьей международной группы по макроглобулинемии Вальденстрема. Ответы на препарат Имбрувика по данным IRC представлены в таблице 22 ниже.

Таблица 22. Частота объективных ответов (ЧОО) и длительность ответа (ДО) у пациентов с МВ по данным независимого экспертного комитета (IRC)

	Всего (N = 63)
ЧОО (%)	87.3
95 % ДИ (%)	(76.5, 94.4)
ОХЧО (%)	14.3
ЧО (%)	55.6
МО (%)	17.5
Медиана ДО, месяцы (диапазон)	Н/Д (0,03+, 18,8+)

ДИ = доверительный интервал; Н/Д = не достигнуто; МО = малый ответ; ЧО = частичный ответ;

ОХЧО = очень хороший частичный ответ; ЧОО = МО+ЧО+ОХЧО

Медиана наблюдения в этом исследовании = 14,8 месяца

Среднее время ответа составило 1,0 месяц (в диапазоне от 0,7 до 13,4 месяца).

Результаты эффективности были также оценены IRC, показавшим ЧОО 82,5 %, с 11 % VGPR и 51 % PR.

Исследование PCYC-1127-CA

У ранее не леченных пациентов с клинически проявляющейся и требующей лечения МВ было выполнено рандомизированное многоцентровое двойное слепое исследование III фазы препарата Имбрувика в комбинации с ритуксимабом по сравнению с плацебо в комбинации с ритуксимабом (PCYC-1127-CA). Пациенты (n = 150) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения препарата Имбрувика 420 мг 1 раз в сутки или получения плацебо в комбинации с ритуксимабом до момента прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Ритуксимаб вводили еженедельно в дозе 375 мг/м² в течение 4 последовательных недель (недели 1-4) с последующим вторым курсом еженедельных инфузий ритуксимаба в течение 4 последовательных недель (недели 17-20).

Медиана возраста составила 69 лет (в диапазоне от 36 до 89 лет), 66 % участников были мужчинами, 79 % — европеоидной расы. У 93 % пациентов исходный функциональный статус по шкале ECOG был равен 0 или 1, у 7 % — 2. 45% участников ранее не получали лечение, у 55 % пациентов проводилась предшествующая терапия. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 52,6 месяца (среди ранее не получавших лечение пациентов — 6,5 месяца, среди пациентов после предшествующей линии терапии = 94,3 месяца). В популяции ранее получавших лечение пациентов медиана числа предшествующих линий терапии была равна 2 (в диапазоне от 1 до 6 линий). При исходной оценке медиана уровня IgM

в сыворотке была равна 3,2 г/дл (в диапазоне от 0,6 до 8,3 г/дл), у 63 % пациентов наблюдалась анемия (гемоглобин ≤ 11 г/дл); мутации MYD88 L265P были выявлены у 77 % пациентов, не были выявлены у 13 % пациентов, и 9 % пациентов не подлежали оценке на предмет статуса мутаций.

Результаты анализа выживаемости без прогрессирования (ВБП), основанного на оценках Независимого экспертного комитета, говорят о статистически значимом снижении риска смерти или прогрессирования, степень которого составила 80 %. Результаты оценок эффективности в исследовании PCYC-1127-CA приведены в таблице 23, а кривая по методу Каплана-Мейера – на рисунке 18. Значения отношения рисков в анализе ВБП не различались в зависимости от того, получали ли пациенты ранее лечение, а также в зависимости от наличия или отсутствия мутаций MYD88 L265P, соответствуя значениям отношения рисков в анализе ВБП, проведенном в популяции «согласно назначенному лечению».

Таблица 23. Результаты оценок эффективности в исследовании PCYC-1127-CA

Конечная точка	Имбрувика + ритуксимаб N = 75	Плацебо + ритуксимаб N = 75
Выживаемость без прогрессирования ^a		
Количество событий (%)	14 (18,7)	42 (56,0)
Медиана (95 % ДИ), месяцев	Не достигнута	20,3 (13,7, 27,6)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,20 (0,11, 0,38)	
Время до следующей терапии		
Медиана (95 % ДИ), месяцев	Не достигнута	18,1 (11,1, NE)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,1 (0,04, 0,23)	
Общая частота ответов (%)		
ПО	2,7	1,3
ОХЧО	22,7	4,0
ЧО	46,7	26,7
МО	20,0	14,7
Наилучший общий ответ (ПО, ОХЧО, ЧО, МО) ^b (%)	92,0	46,7
Медиана продолжительности общего ответа, месяцев (разброс)	Не достигнута (1,9+, 36,4+)	24,8 (1,9, 30,3+)
Частота ответов (ПО, ОХЧО, ЧО) ^b (%)	72,0	32,0
Медиана длительности ответа, месяцев (разброс)	Не достигнута (1,9+, 36,4+)	21,2 (4,6, 25,8)
Частота стойкого улучшения гемоглобина ^{b, c} (%)	73,3	41,3

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; МО = минимальный ответ; NE = не подлежит оценке (not estimable); ЧО = частичный ответ; ОХЧО = очень хороший частичный ответ

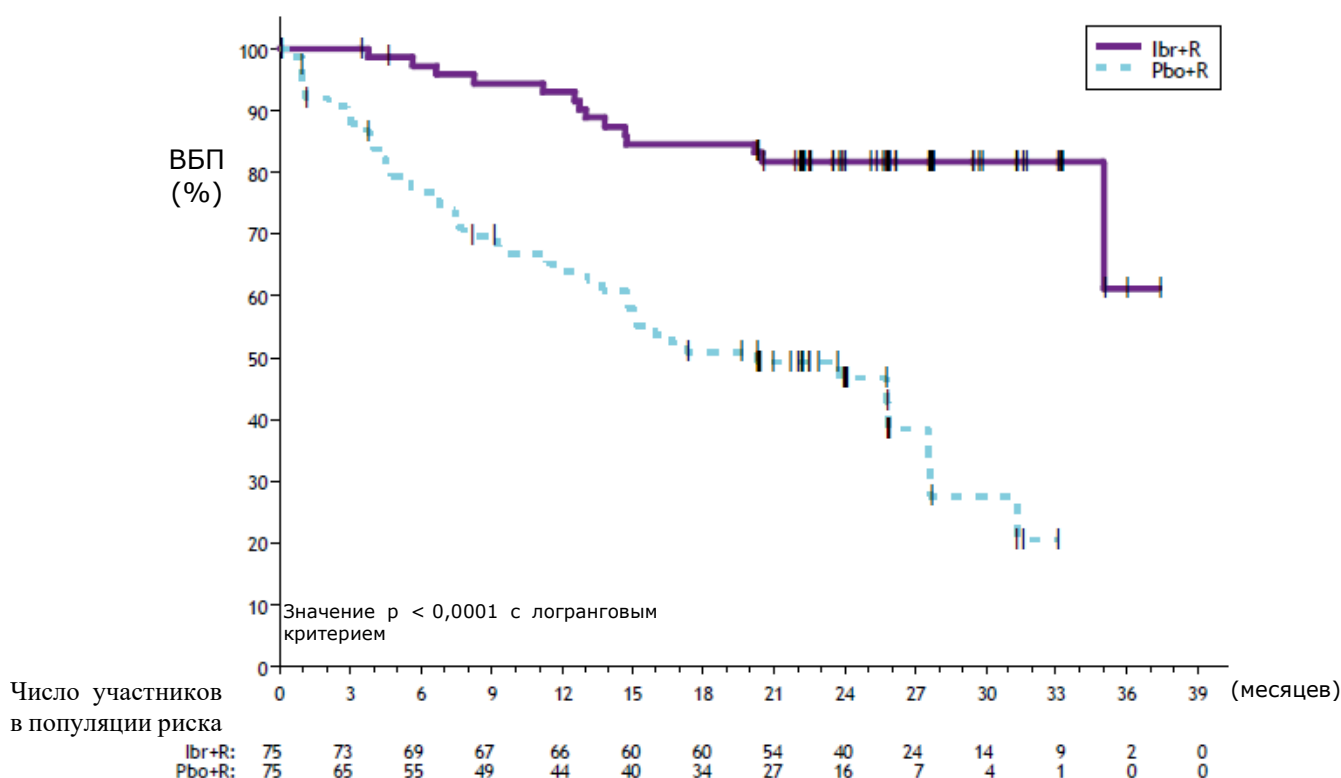
^a На основании оценок Независимого экспертного комитета.

^b Значение p при анализе частоты ответов составило $< 0,0001$.

^c Определяется как увеличение на ≥ 2 г/дл, по сравнению с исходными значениями, вне зависимости от исходного значения, либо как повышение до > 11 г/дл, с улучшением $\geq 0,5$ г/дл, если исходный уровень составлял ≤ 11 г/дл.

Медиана продолжительности наблюдения в этом исследовании составила 26,5 месяца.

Рисунок 18. Кривая выживаемости без прогрессирования по методу Каплана-Мейера (популяция ITT) в исследовании PCYC-1127-CA



Ibr+R = ибрутиниб + ритуксимаб; Pbo+R = плацебо + ритуксимаб.

Частота вспышек активности заболевания в форме нарастания IgM составила 8,0 % в группе препарата Имбрувика + ритуксимаба и 46,7 % у участников в группе плацебо + ритуксимаба.

63 месяца наблюдения (итоговый анализ)

В таблице 24 приведены результаты оценок эффективности, основанные на оценках Независимого экспертного комитета, на момент проведения итогового анализа исследования PCYC-1127-CA после наблюдения, общая продолжительность которого составила 63 месяца. Значения отношения рисков у пациентов, ранее не получавших лечение (0,31 [95 % ДИ (0,14, 0,69)]), и у ранее получавших лечение пациентов (0,22 [95 % ДИ (0,11, 0,43)]) соответствовали значению отношения рисков в популяции «согласно назначенному лечению» (ITT).

Таблица 24. Результаты оценок эффективности в исследовании PCYC-1127-CA (итоговый анализ*)

Конечная точка	Имбрувика + ритуксимаб N = 75	Плацебо + ритуксимаб N = 75
Выживаемость без прогрессирования ^{a, b}		
Количество событий (%)	22 (29)	50 (67)
Медиана (95 % ДИ), месяцев	Не достигнута	20.3 (13.0, 27.6)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0.25 (0.15, 0.42)	
Значение P	<0.0001	
Время до следующей терапии		
Медиана (95 % ДИ), месяцев	Не достигнута	18.1 (11.1, 33.1)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0.1 (0.05, 0.21)	

Таблица 24. Результаты оценок эффективности в исследовании РСҮС-1127-СА (итоговый анализ*)

Конечная точка	Имбрувика + ритуксимаб N = 75	Плацебо + ритуксимаб N = 75
Общая частота ответов (%)		
ПО	1.3	1.3
ОХЧО	29.3	4.0
ЧО	45.3	25.3
МО	16.0	13.3
Наилучший общий ответ ^c (ПО, ОХЧО, ЧО, МО) (%)	69 (92.0)	33 (44.0)
Медиана продолжительности общего ответа, месяцев (разброс)	Не достигнута (2.7, 58.9+)	27.6 (1.9, 55.9+)
Частота ответов (ПО, ОХЧО, ЧО)^{c,d} (%)	57 (76.0)	23 (30.7)
Медиана длительности ответа, месяцев (разброс)	Не достигнута (1.9+, 58.9+)	Не достигнута (4.6, 49.7+)
Частота стойкого улучшения гемоглобина ^{c,e} (%)	77.3	42.7

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; МО = минимальный ответ; NE = не подлежит оценке (not estimable); ЧО = частичный ответ; R = ритуксимаб; ОХЧО = очень хороший частичный ответ

* Медиана продолжительности наблюдения в этом исследовании составила 49,7 месяца.

^a На основании оценок Независимого экспертного комитета.

^b Расчетные значения 4-летней ВБП составили 70,6 % [95 % ДИ (58,1, 80,0)] в группе препарата Имбрувика + R и 25,3 % [95 % ДИ (15,3, 36,6)] в группе плацебо + R.

^c Значение *p* при анализе частоты ответов составило <0,0001.

^d Частота ответов в группе препарата ИМБРУВИКА + ритуксимаб, по сравнению с группой плацебо + ритуксимаб, составила: у ранее не получавших лечение пациентов – 76% и 41% соответственно, а у ранее получавших лечение пациентов – 76 % и 22 %, соответственно.

^e Определяется как увеличение на ≥ 2 г/дл, по сравнению с исходными значениями, вне зависимости от исходного значения, либо как повышение до >11 г/дл, с улучшением $\geq 0,5$ г/дл, если исходный уровень составлял ≤ 11 г/дл.

В исследовании РСҮС-1127-СА была отдельная группа монотерапии, в которой участвовал 31 пациент, ранее получавший лечение по поводу макроглобулинемии Вальденстрема, после неэффективности проведенной терапии на основе ритуксимаба, и получавший монотерапию препаратом Имбрувика. Медиана возраста составила 67 лет (в диапазоне от 47 до 90 лет). У 81 % пациентов исходно функциональный статус по ECOG соответствовал 0 или 1 балла, а у 19 % исходный функциональный статус по ECOG соответствовал 2 баллам. Медиана числа ранее проведенных режимов терапии составила 4 (в диапазоне от 1 до 7 режимов терапии). Наблюдаемая частота ответов, основанных на оценках Независимого экспертного комитета, в группе монотерапии составила 71 % (0 % ПО, 29 % ОХЧО, 42 % ЧО). Наблюдаемая общая частота ответов, основанных на оценках Независимого экспертного комитета, в группе монотерапии составила 87 % (0 % ПО, 29 % ОХЧО, 42 % ЧО, 16 % МО). По прошествии медианы продолжительности наблюдения в этом исследовании, составившей 34 месяца (в диапазоне от 8,6 и более до 37,7 месяца), медиана продолжительности ответа достигнута не была.

61 месяц наблюдения (итоговый анализ)

После общей продолжительности наблюдения, составившей 61 месяц, частота ответов, наблюдаемых в группе монотерапии в исследовании РСҮС-1127-СА, на основании оценок Независимого экспертного комитета, составила 77 % (0 % ЧО, 29 % ОХЧО, 48 % ЧО).

Медиана продолжительности ответа составила 33 месяца (в диапазоне от 2,4 до 60,2 и более месяца). Наблюдаемая общая частота ответов, основанных на оценках Независимого экспертного комитета, в группе монотерапии составила 87 % (0 % ПО, 29 % ОХЧО, 48 % ЧО, 10 % МО). Медиана продолжительности общего ответа составила 39 месяцев (в диапазоне от 2,07 до 60,2 и более месяца).

Лимфома маргинальной зоны

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика при лимфоме маргинальной зоны (ЛМЗ) изучались в открытом многоцентровом исследовании II фазы (PCYC-1121), проводимом в единственной группе пациентов, ранее получавших по крайней мере одну предшествующую терапию. В анализ эффективности вошли 60 пациентов с 3 подтипами ЛМЗ: с локализацией в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT; n = 30), с локализацией в лимфатических узлах (n = 17) и с локализацией в селезенке (n = 13). Медиана возраста составила 66 лет (в диапазоне от 30 до 92 лет), 57 % были женского пола и 85 % относились к европеоидной расе. У 92 % пациентов исходный функциональный статус по ECOG составлял 0 или 1, а у 8 % исходный функциональный статус по ECOG составлял 2. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 3,7 года, а медиана числа ранее проведенных линий терапии – 2 (в диапазоне от 1 до 9 линий терапии).

Препарат Имбрувика принимался внутрь в дозе 560 мг раз в сутки вплоть до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой в этом исследовании являлась общая частота ответов, основанная на оценках независимого экспертного комитета (IRC) согласно пересмотренным критериям IWG для НХЛ. Ответы на терапию препаратом Имбрувика приведены в таблице 25.

Таблица 25. Общая частота ответов и длительность ответа, основанные на оценках независимого экспертного комитета (IRC) у пациентов с ЛМЗ

	Всего (N = 60)
Общая частота ответов (ПО + ЧО) (%)	48,3
95 % ДИ (%)	(35,3, 61,7)
Полные ответы (ПО) (%)	3,3
Частичные ответы (ЧО) (%)	45,0
Медиана длительности ответа, месяцев (разброс)	Не достигнута (16,7 – не достигнута)

ДИ = доверительный интервал.

Медиана продолжительности наблюдения составила 19,4 месяца.

Медиана времени до первого ответа составила 4,5 месяца (в диапазоне) от 2,3 до 16,4 месяца).

Эффективность сохранялась при всех трех подтипах ЛМЗ.

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хРТПХ)

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика при хРТПХ изучались в открытом, многоцентровом, проводимом в единственной группе исследовании с участием 42 пациентов с хРТПХ после неэффективности терапии первой линии кортикостероидами, которым требовалась дополнительная терапия. Медиана возраста составила 56 лет (в диапазоне от 19 до 74 лет), 52 % были мужского пола и 93 % относились к европеоидной расе. Наиболее распространенными фоновыми злокачественными новообразованиями, по поводу которых проводилась трансплантация, были острый лимфолейкоз, острый миелоидный лейкоз и хронический лимфолейкоз. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 14 месяцев, а медиана числа предшествующих линий терапии по поводу хРТПХ составила 2 (в диапазоне от 1 до 3 линий). У большинства пациентов (88 %) исходно имелось поражение по крайней мере 2 органов, при этом наиболее распространенными локализациями являлись

ротовая полость (86 %), кожа (81 %) и желудочно-кишечный тракт (33 %). Медиана суточной дозы кортикостероидов из расчета по массе тела исходно составляла 0,3 мг/кг/сут.

Препарат Имбрувика принимался внутрь в дозе 420 мг раз в сутки вплоть до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или рецидивирования основного злокачественного новообразования. Первичной конечной точкой в этом исследовании являлась частота наилучших общих ответов, основанная на оценках исследователей, с использованием модифицированных критериев ответа, разработанных консенсусной группой Национальных институтов здоровья от 2005 года. Ответы наблюдались со стороны различных локализаций хРТПХ (кожи, ротовой полости, желудочно-кишечного тракта и печени). Результаты оценок эффективности приведены в таблице 26.

Таблица 26. Частота наилучших общих ответов и частота стойких ответов, основанных на оценках исследователей, у пациентов с хРТПХ

	Всего (N = 42)
Общая частота ответов (%)	66,7
95 % ДИ (%)	(50,5 – 80,4)
Полный ответ ПОР) (%)	21,4
Частичный ответ (ЧО) (%)	45,2
Частота стойких ответов* (%)	71,4

ДИ = доверительный интервал.

*Частота стойких ответов определялась как доля пациентов, у которых достигались ПО или ЧО (N = 28), сохранявшиеся на протяжении по крайней мере 20 недель.

Результаты оценок общей частоты ответов были подтверждены поисковыми анализами обеспокоенности симптоматикой согласно оценкам самих пациентов, со стороны которых отмечалось уменьшение сводного показателя по шкале Lee для измерения симптоматики по крайней мере на 7 баллов у 24 % (10/42) пациентов по крайней мере на 2 визитах подряд.

Дети

Безопасность, эффективность и фармакокинетика препарата Имбрувика у пациентов детского и молодого возраста с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой были оценены в двухкомпонентном, многоцентровом, открытом исследовании фазы III (LYM3003) применения препарата Имбрувика в комбинации с ритуксимабом, ишофосфамидом, карбоплатином, этопозидом и дексаметазоном (режимом RICE), или в комбинации с ритуксимабом, винкристином, ишофосфамидом, карбоплатином, идерабицином и дексаметазоном (режимом RVICI), в качестве основной терапии.

В первой части исследования, в которой принял участие 21 пациент в возрасте от 3 до 17 лет, оценивалась доза, которая будет использоваться во второй части (принял участие 51 пациент в возрасте от 3 до 19 лет) (см. раздел 5.2). Во второй части пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 либо для получения препарата Имбрувика в дозе 440 мг/м² ежедневно (пациенты в возрасте до 12 лет), либо для получения препарата Имбрувика в дозе 329 мг/м² (пациенты в возрасте 12 лет и старше) в комбинации с основной терапией, либо только основной терапии до завершения 3-х циклов терапии, трансплантации, прогрессирования заболевания или развития неприемлемой степени токсичности. Первичная конечная точка выживаемости без событий (EFS) не была достигнута, что свидетельствует о том, что добавление ибрутиниба к терапии в соответствии с режимом RICE или режимом RVICI не дает дополнительной пользы (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ибрутиниб быстро абсорбируется после перорального приема с медианой времени достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) 1 – 2 часа. Абсолютная биодоступность натошак ($n = 8$) составляла 2,9 % (90 % доверительный интервал для значений от 2,1 % до 3,9 %) и это значение удваивалось при приеме с пищей. У пациентов с различными В-клеточными злокачественными новообразованиями отсутствуют значимые отличия фармакокинетики ибрутиниба. Экспозиция ибрутиниба в плазме крови увеличивается при повышении дозы до 840 мг. Равновесное значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) у пациентов при дозе 560 мг составляет 953 ± 705 нг*ч/мл (среднее значение $\pm$ стандартное отклонение); при дозе 420 мг у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов – 732 ± 521 нг*ч/мл (680 ± 517 нг*ч/мл в подгруппе с рецидивирующим или рефрактерным хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов) и у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» – 1159 ± 583 нг*ч/мл. Прием ибрутиниба натошак приводил к уменьшению его экспозиции (AUC_{last}) до уровня 60 % от концентрации при приеме за 30 минут до еды, через 30 минут после еды или через 2 часа после завтрака с высоким содержанием жиров.

Распределение

Обратимое связывание ибрутиниба с белками плазмы человека *in vitro* составило 97,3 %, при этом в диапазоне от 50 до 1000 нг/мл зависимость от концентрации отсутствовала. Объем распределения (V_d) составлял 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии ($V_{d,ss}/F$) составляет около 10000 л.

Биотрансформация

Ибрутиниб метаболизируется преимущественно изоформой CYP3A4/5 цитохрома P450 с образованием преимущественно дигидродиольного метаболита, ингибирующая активность которого в отношении ТКБ примерно в 15 раз ниже, чем у ибрутиниба. Системная равновесная экспозиция дигидродиольного метаболита сопоставима с таковой исходного препарата.

По результатам исследований *in vitro* участие изофермента CYP2D6 в окислительном метаболизме ибрутиниба составляет менее 2 %. Кроме того, по данным исследования баланса масс у человека фармакокинетический профиль у пациентов со слабой и высокой активностью изофермента CYP2D6 (по данным генотипирования) был схож. Таким образом, у пациентов с различными генотипами изофермента CYP2D6 никакие меры предосторожности не требуются.

Элиминация

Клиренс при внутривенном введении составлял 62 и 76 л/ч, натошак и после еды соответственно. В связи с сильным эффектом первого прохождения, кажущийся клиренс после приема внутрь составляет 2000 и 1000 л/ч, натошак и после еды соответственно.

Период полувыведения ибрутиниба равен 4-6 часам.

После однократного перорального приема [^{14}C]-ибрутиниба (с радиоактивной меткой) у здоровых добровольцев примерно 90 % радиоактивных веществ экскретировалось в течение 168 часов, большая часть (80 %) выводилась через кишечник, и менее 10 % – почками. Неизмененный ибрутиниб составлял около 1 % от продуктов экскреции в кале и отсутствовал в моче, оставшуюся часть составляли метаболиты.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

По результатам популяционного анализа фармакокинетики у пожилых пациентов (от 67 до

81 года) ожидается увеличение экспозиции ибрутиниба на 14 %. Необходимость коррекции дозы в зависимости от возраста не подтверждена.

Пол

Результаты популяционного анализа фармакокинетики свидетельствуют об отсутствии значимого влияния пола на клиренс ибрутиниба из кровеносного русла.

Почечная недостаточность

Почечный клиренс ибрутиниба минимален; экскреция метаболитов с мочой составляет менее 10 % от дозы. Никаких специальных клинических исследований у пациентов с нарушением функции почек до настоящего времени не проводилось. У больных с нарушением функции почек легкой или средней степени (клиренс креатинина более 30 мл/мин) никакой коррекции дозы не требуется. В настоящее время отсутствуют данные по пациентам с нарушением функции почек тяжелой степени или находящимся на диализе.

Печеночная недостаточность

Ибрутиниб метаболизируется в печени. Было проведено исследование у пациентов с нарушением функции печени без злокачественных новообразований, принимавших препарат Имбрувика натошак в дозе 140 мг. AUC_{last} ибрутиниба увеличивалась в 2,7, 8,2 и 9,8 раза у пациентов с нарушением функции печени легкой ($n=6$, класс А по Чайлд-Пью), средней ($n=10$, класс В по Чайлд-Пью) и тяжелой ($n=8$, класс С по Чайлд-Пью) степени соответственно. Экспозиция свободной фракции ибрутиниба также повышается при увеличении степени нарушения функции печени и составляет 3,0 %, 3,8 % и 4,8 % у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно. У здоровых добровольцев свободная фракция составляет 3,3 %. Экспозиция несвязанного ибрутиниба ($AUC_{unbound,last}$) увеличивается примерно в 4,1, 9,8 и 13 раз у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени соответственно.

Дети

Фармакокинетические данные показывают, что воздействие ибрутиниба у детей с рецидивирующей или рефрактерной зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой в возрасте 12 лет и старше, получавших суточную дозу 329 мг/м², и у детей в возрасте от 3 до 12 лет, получавших суточную дозу 440 мг/м², в целом находилось в диапазоне воздействий, наблюдаемых у взрослых пациентов, у которых применяли суточную дозу 560 мг.

5.3. Данные о доклинической безопасности

Эффекты ибрутиниба на развитие эмбриона и плода изучались у беременных крыс, получавших данный препарат перорально в дозах 10, 40 и 80 мг/кг/сут. Применение ибрутиниба в дозе 80 мг/кг/сут (примерно в 14 раз выше AUC ибрутиниба и в 9,5 раз выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с соответствующими значениями у пациентов, получающих препарат в дозе 560 мг в сутки) сопровождалось увеличением числа постимплантационных потерь плода и увеличением количества патологий развития внутренних органов (сердца и крупных сосудов). Ибрутиниб в дозе от 40 мг/кг/сут и выше (примерно в $\geq 5,6$ раз выше AUC ибрутиниба и примерно в 4 раза выше AUC дигидродиольного метаболита по сравнению с пациентами, получающими лечение в дозе 560 мг в сутки) вызывал снижение массы плода.

Ибрутиниб также применялся перорально у беременных кроликов в течение периода органогенеза в дозах 5, 15 и 45 мг/кг/сутки. При применении в дозах 15 мг/кг/сутки и выше ибрутиниб вызывал пороки развития скелета (сращение сегментов грудины), а при применении в дозе 45 мг/кг/сутки ибрутиниб увеличивал частоту постимплантационной гибели плода. Ибрутиниб вызывал пороки развития плода у кроликов при применении в дозе

15 мг/кг/сутки (при этом экспозиция ибрутиниба в крови [AUC] примерно в 2 раза выше таковой у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или лимфомой маргинальной зоны, принимающих ибрутиниб в дозе 560 мг в сутки, и примерно в 2,8 раза выше экспозиции ибрутиниба в крови у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема, принимающих ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки).

Канцерогенность и мутагенность

В 6-месячном исследовании на трансгенных мышах (Tg.rasH2) при пероральном введении в дозах до 2000 мг/кг/сут, при которых обеспечивается экспозиция, примерно в 23 раза (у самцов) или 37 раз (у самок) превышающая экспозицию у человека при приеме дозы 560 мг/сут, ибрутиниб не проявлял канцерогенности.

В исследованиях на бактериях, клетках млекопитающих или у мышей ибрутиниб не обладал генотоксическим действием.

Фертильность

У самцов и самок крыс вплоть до максимальной изучавшейся дозы 100 мг/кг/сут (человеческая эквивалентная доза [HED]: 16 мг/кг/сут) никакого влияния на фертильность и репродуктивную способность отмечено не было.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Натрия лаурилсульфат
Магния стеарат

Оболочка капсулы (корпус и крышечка)

Титана диоксид
Желатин
Чернила Opacode® S-1-17822 и Opacode® S-1-17823

Состав чернил:

Глазурь фармацевтическая (шеллака раствор в этаноле)
Краситель железа оксид черный
Бутиловый спирт
Изопропиловый спирт
Аммония гидроксид 28 %
Пропиленгликоль

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Не требует специальных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 90 или 120 капсул во флаконе из полиэтилена высокой плотности, закрытом алюминиевой пленкой, полипропиленовой крышкой, защищенной от случайного открывания детьми. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2
Тел.: +7 495 755 83 57
Факс: +7 495 755 83 58
Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «Джонсон & Джонсон»
121614, Россия, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2
Тел.: +7 495 755 83 57
Факс: +7 495 755 83 58
Эл. почта: DrugSafetyRU@its.jnj.com

Республика Казахстан
ТОО «Johnson & Johnson Kazakhstan»
050040, Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, дом 42, блок 23А
Тел.: +7 727 356 88 11
Факс: +7 727 356 88 13
Эл. почта: DrugSafetyKZ@its.jnj.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005986)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Имбрувика доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на

официальном сайте уполномоченного
(http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 28.04.2026 № 8599
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)
органа (экспертной организации)