ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IMBRUVICA 140 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg ibrutynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Biała, nieprzezroczysta kapsułka twarda, o długości 22 mm, z czarnym nadrukiem „ibr 140 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizolonem (IMBRUVICA + R-CHOP) na przemian ze schematem R-DHAP (lub R-DHAOx) bez produktu IMBRUVICA, a następnie z produktem IMBRUVICA podawanym w monoterapii, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszcza (ang. *mantle cell lymphoma, MCL*), którzy kwalifikują się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation, ASCT*).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszcza (*MCL*).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z rytuksymabem, lub obinutuzumabem, lub wenetoklaksem, jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *chronic lymphocytic leukaemia, CLL*) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem (BR) jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię.

Produkt leczniczy IMBRUVICA w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z makroglobulinemią Waldenströma (WM), którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię lub pacjentów leczonych po raz pierwszy, u których nie jest odpowiednie zastosowanie chemioimmunoterapii. Produkt leczniczy IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z WM.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie tym produktem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie
MCL

Leczenie dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL

Zalecana dawka w leczeniu wcześniej nieleczonego MCL wynosi 560 mg (cztery kapsułki) ibrutynibu raz na dobę (patrz tabela 1).

Tabela 1: Schemat dawkowania produktu IMBRUVICA w terapii wcześniej nieleczonego MCL

Leczenie	**Numer cyklu**	**Leczenie**	**IMBRUVICA**
Część I[*]	1, 3, 5	IMBRUVICA w skojarzeniu z R-CHOP[§]	W dniach 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP[# §]	Bez produktu IMBRUVICA
Część II[±]		IMBRUVICA	Raz na dobę przez 24 miesiące

R-CHOP = rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizolon; R-DHAP = rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna

[*]6 cykli; każdy cykl trwa 21 dni

[§]Informacje na temat dawkowania każdego produktu leczniczego można znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL).

[#] Zamiennie z R-DHAOx (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, oksaliplatyna).

[±]Leczenie należy rozpocząć po przywróceniu prawidłowej morfologii krwi obwodowej. Rytuksymab można dodać zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie MCL

Zalecana dawka w leczeniu opornego/nawrotowego MCL to 560 mg ibrutynibu (cztery kapsułki) raz na dobę w monoterapii. Monoterapię produktem IMBRUVICA należy kontynuować do momentu progresji choroby lub do momentu, gdy pacjent przestanie tolerować lek.

CLL i WM
Zalecana dawka w leczeniu CLL i WM w monoterapii jak i w terapii skojarzonej to 420 mg (trzy kapsułki) raz na dobę (szczegóły dotyczące schematu terapii skojarzonej, patrz punkt 5.1).

Leczenie produktem IMBRUVICA w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią anty-CD20 należy kontynuować do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta. W skojarzeniu z wenetoklaksem w leczeniu CLL, produkt IMBRUVICA należy podawać jako pojedynczy lek przez 3 cykle (1 cykl trwa 28 dni), a następnie przez 12 cykli produkt IMBRUVICA z wenetoklaksem. Pełne informacje na temat dawkowania wenetoklaksu, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) wenetoklaksu.

Podczas podawania produktu leczniczego IMBRUVICA w skojarzeniu z terapią anty-CD20, zaleca się podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA przed terapią anty-CD20, gdy jest podawana tego samego dnia.

Dostosowanie dawki
Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 zwiększają ekspozycję na ibrutynib (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 280 mg raz na dobę (dwie kapsułki) w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4.

Należy zmniejszyć dawkę ibrutynibu do 140 mg raz na dobę (jedna kapsułka) lub wstrzymać podawanie na okres do 7 dni w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Należy przerwać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA w razie nowego wystąpienia lub nasilenia: niewydolności serca stopnia 2., zaburzeń rytmu serca stopnia 3., toksyczności niehematologicznych stopnia ≥ 3., neutropenii stopnia 3. lub większego, z zakażeniem lub gorączką, lub toksyczności hematologicznych stopnia 4. Gdy objawy toksyczności zmniejszą się do stopnia 1. lub ustąpią, można wznowić leczenie produktem IMBRUVICA w zalecanej dawce zgodnie z poniższymi tabelami.

Zalecane modyfikacje dawki dla zdarzeń niekardiologicznych przedstawiono poniżej:

Zdarzenia†	**Wystąpienie toksyczności**	**MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu**	**CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu**
Toksyczność niehematologiczna stopnia 3. lub 4. Neutropenia stopnia 3. lub 4. z zakażeniem lub gorączką Toksyczność hematologiczna stopnia 4.	Pierwsze*	wznowić leczenie w dawce 560 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę
	Drugie	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Trzecie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Czwarte	odstawić produkt IMBRUVICA	odstawić produkt IMBRUVICA

† Stopnie nasilenia na podstawie kryteriów National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) lub kryteriów International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) toksyczności hematologicznej w CLL/SLL.

* Podczas wznawiania leczenia należy ponownie rozpocząć je od tej samej lub mniejszej dawki w oparciu o ocenę korzyści i ryzyka. W przypadku ponownego wystąpienia toksyczności należy zmniejszyć dawkę dobową o 140 mg.

Zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia zdarzeń związanych z niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca opisano poniżej:

Zdarzenia	**Wystąpienie toksyczności**	**MCL modyfikacja dawki po ustąpieniu**	**CLL/WM modyfikacja dawki po ustąpieniu**
Niewydolność serca stopnia 2.	Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę
	Drugie	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę	wznowić leczenie w dawce 140 mg na dobę
	Trzecie	odstawić produkt IMBRUVICA	
Zaburzenia rytmu serca stopnia 3.	Pierwsze	wznowić leczenie w dawce 420 mg na dobę†	wznowić leczenie w dawce 280 mg na dobę†
	Drugie	odstawić produkt IMBRUVICA	
Niewydolność serca stopnia 3. lub 4. Zaburzenia rytmu serca stopnia 4.	Pierwsze	odstawić produkt IMBRUVICA	

† Ocenić bilans korzyści do ryzyka przed wznowieniem leczenia.

Pominięcie dawki
W razie pominięcia przyjęcia dawki w zaplanowanym czasie, należy przyjąć ją niezwłocznie tego samego dnia i kontynuować przyjmowanie następnego dnia, według dotychczasowego schematu. Nie należy przyjmować dodatkowych kapsułek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Szczególne grupy
Osoby w podeszłym wieku
Nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat).

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzano szczególnych badań klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W badaniach klinicznych produktu IMBRUVICA leczono pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny większy niż 30 ml/min). Należy utrzymywać nawodnienie i okresowo monitorować stężenie kreatyniny w surowicy. Produkt leczniczy IMBRUVICA można podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) tylko, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem i należy dokładnie obserwować pacjentów, w celu wykrycia objawów toksyczności. Brak danych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. W badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dane wykazały zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (patrz punkt 5.2). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 280 mg na dobę (dwie kapsułki). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh), zalecaną dawką jest 140 mg na dobę (jedna kapsułka). Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA i w razie potrzeby, zastosować się do wytycznych modyfikacji dawki. Nie zaleca się podawania produktu IMBRUVICA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

Ciężkie choroby serca
Pacjenci z ciężką chorobą układu sercowo-naczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych produktu IMBRUVICA.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu IMBRUVICA u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat, ponieważ nie ustalono skuteczności. Obecnie dostępne dane u pacjentów z dojrzałym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B zostały opisane w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Sposób podawania
Produkt leczniczy IMBRUVICA należy podawać doustnie raz na dobę, popijając szklanką wody, o tej samej porze każdego dnia. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą i nie należy ich otwierać, łamać ani żuć. Nie wolno przyjmować produktu leczniczego IMBRUVICA razem z sokiem grejpfrutowym lub gorzkimi pomarańczami (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego jest przeciwwskazane u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia związane z krwawieniem
Zgłaszano przypadki zdarzeń krwotocznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, zarówno z małopłytkowością jak i bez małopłytkowości. Obejmowały one niewielkie zdarzenia krwotoczne, takie jak: uraz, krwawienie z nosa i wybroczyny; i duże zdarzenia krwotoczne, niektóre ze skutkiem śmiertelnym, obejmujące krwawienie z żołądka lub jelit, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiomocz.

Nie należy stosować warfaryny ani innych antagonistów witaminy K jednocześnie z produktem IMBRUVICA.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych lub produktów leczniczych hamujących czynność płytek krwi (leki przeciwpłytkowe) jednocześnie z produktem IMBRUVICA zwiększa ryzyko poważnych krwawień. Większe ryzyko poważnych krwawień obserwowano w przypadku leków przeciwzakrzepowych, niż w przypadku leków przeciwpłytkowych. Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego lub przeciwpłytkowego podczas jednoczesnego stosowania z produktem IMBRUVICA. Należy obserwować objawy przedmiotowe i podmiotowe krwawienia.

Należy unikać stosowania suplementów takich jak olej rybi i witamina E.

Należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego IMBRUVICA przez co najmniej 3 do 7 dni przed i po zabiegu chirurgicznym, w zależności od rodzaju zabiegu i ryzyka krwawienia.
Mechanizm zdarzeń krwotocznych nie został w pełni poznany. Nie badano pacjentów z wrodzoną skazą krwotoczną.

Leukostaza
Stwierdzono kilka przypadków leukostazy u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA. Duża liczba krążących limfocytów (>400 000/µl) może powodować zwiększone ryzyko. Należy rozważyć czasowe wstrzymanie podawania produktu IMBRUVICA. Należy dokładnie obserwować pacjentów. W razie potrzeby zastosować leczenie wspomagające, obejmujące nawodnienie i (lub) leczenie cytoredukcyjne.

Pęknięcie śledziony
Zgłaszano przypadki pęknięcia śledziony po przerwaniu terapii produktem leczniczym IMBRUVICA. Stan choroby i wielkość śledziony należy dokładnie monitorować (np. badaniem klinicznym, USG), gdy terapia produktem leczniczym IMBRUVICA zostanie przerwana lub zakończona. Pacjenci, u których wystąpią bóle lewego górnego odcinka jamy brzusznej lub barku powinni zostać zbadani i należy rozważyć możliwość pęknięcia śledziony.

Zakażenia
U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano zakażenia (w tym posocznicę, posocznicę neutropeniczną, zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze). Niektóre z tych zakażeń skutkowały hospitalizacją i śmiercią. U większości pacjentów z zakażeniami prowadzącymi do zgonu stwierdzono neutropenię. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia gorączki, nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, neutropenii i zakażeń, i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie przeciwinfekcyjne. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zakażeń oportunistycznych należy rozważyć profilaktykę, wg. standardów postępowania.

Po zastosowaniu ibrutynibu zgłaszano przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w tym zakażeń *Aspergillus*, *Cryptococcus* i *Pneumocystis jiroveci*. Zgłoszone przypadki inwazyjnych zakażeń grzybiczych wiązały się ze skutkami śmiertelnymi.

Zgłaszano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym zakończone zgonem po stosowaniu ibrutynibu podczas wcześniejszej lub jednoczesnej terapii immunosupresyjnej (patrz punkt 4.8). W diagnozie różnicowej należy rozważyć możliwość wystąpienia PML u pacjentów z nowymi neurologicznymi, poznawczymi lub behawioralnymi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, lub nasileniem istniejących. W razie podejrzewania PML należy wykonać odpowiednie badania i przerwać leczenie, do czasu wykluczenia PML. W razie jakichkolwiek wątpliwości należy rozważyć konsultację neurologiczną oraz przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku PML, w tym obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, najlepiej z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC oraz powtórne badania neurologiczne.

Zdarzenia dotyczące wątroby
U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA występowały przypadki działania toksycznego na wątrobę, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz przypadki wirusowego zapalenia wątroby typu E, które mogą być przewlekłe. U pacjentów leczonych produktem

leczniczym IMBRUVICA występowała niewydolność wątroby, w tym zdarzenia zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA należy ocenić czynność wątroby i stan wirusowego zapalenia wątroby. W trakcie leczenia pacjenci powinni być okresowo monitorowani w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby. W zależności od wskazań klinicznych, należy wykonać badania wiremii i badania serologiczne w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, zgodnie z lokalnymi wytycznymi medycznymi. W przypadku pacjentów, u których zdiagnozowano zdarzenia dotyczące wątroby, należy rozważyć konsultację z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby w celu podjęcia odpowiedniego postępowania.

Cytopenie
U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, związane z leczeniem, cytopenie stopnia 3. lub 4. (neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Należy badać morfologię krwi raz w miesiącu.

Śródmiąższowa choroba płuc
U pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc. Należy obserwować pacjentów czy nie występują objawy płucne, wskazujące na śródmiąższową chorobę płuc. W razie wystąpienia objawów należy przerwać stosowanie produktu IMBRUVICA i zastosować odpowiednie leczenie śródmiąższowej choroby płuc. Jeśli objawy będą utrzymywać się należy ocenić ryzyko i korzyści terapii produktem IMBRUVICA i zastosować zalecenia dotyczące modyfikacji dawki.

Zaburzenia rytmu serca i niewydolność serca
U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA występowały zakończone zgonem i ciężkie zaburzenia rytmu serca oraz niewydolność serca. Pacjenci w zaawansowanym wieku, w stanie sprawności ≥2 wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) lub ze współistniejącymi chorobami serca mogą być bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia zdarzeń, w tym nagłych zdarzeń sercowych ze skutkiem śmiertelnym. Stwierdzano migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, tachyarytmię komorową oraz niewydolność serca szczególnie u pacjentów z ostrymi zakażeniami lub z czynnikami ryzyka sercowego, takimi jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i zaburzenia rytmu serca w wywiadzie.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA należy przeprowadzić odpowiednią ocenę kliniczną wywiadu i czynności serca. Pacjenci powinni być uważnie monitorowani w trakcie leczenia, w celu wykrycia objawów klinicznego pogorszenia czynności serca i powinni być prowadzeni klinicznie. U pacjentów, u których istnieją zagrożenia sercowo-naczyniowe, należy rozważyć dalszą ocenę (np. EKG, echokardiogram), jeśli jest to wskazane.

U pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA należy starannie ocenić stosunek korzyści do ryzyka; można rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia.

U pacjentów, u których wystąpią objawy przedmiotowe i (lub) podmiotowe tachyarytmii komorowej, należy czasowo odstawić produkt leczniczy IMBRUVICA i dokonać dokładnej oceny klinicznej korzyści do ryzyka przed ewentualnym wznowieniem leczenia.

U pacjentów z wcześniej występującym migotaniem przedsionków, wymagających leczenia przeciwzakrzepowego, należy rozważyć alternatywne leczenie do produktu IMBRUVICA.
U pacjentów, u których wystąpi migotanie przedsionków podczas terapii produktem IMBRUVICA, należy dokonać szczegółowej oceny ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej. U pacjentów z wysokim ryzykiem oraz gdy nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia do produktu IMBRUVICA, należy rozważyć dokładnie kontrolowane leczenie przeciwzakrzepowe.

Pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca podczas stosowania produktu leczniczego IMBRUVICA. W niektórych z tych przypadków niewydolność serca ustąpiła lub uległa poprawie po odstawieniu produktu leczniczego IMBRUVICA lub zmniejszeniu dawki.

Incydenty naczyniowo-mózgowe
U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano występowanie incydentów naczyniowo-mózgowych, przemijających napadów niedokrwiennych mózgu i udaru niedokrwiennego, w tym także zakończonych zgonem, z jednoczesnym migotaniem przedsionków lub bez nich i (lub) nadciśnieniem tętniczym oraz bez nich. Wśród przypadków ze zgłoszonym opóźnieniem, od czasu rozpoczęcia leczenia produktem IMBRUVICA do wystąpienia niedokrwiennych zmian naczyniowych w ośrodkowym układzie nerwowym w większości przypadków upływało kilka miesięcy (ponad 1 miesiąc w 78% i ponad 6 miesięcy w 44% przypadków), co podkreśla konieczność regularnego kontrolowania stanu pacjentów (patrz punkt 4.4 „Zaburzenia rytmu serca” i „Nadciśnienie” i punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza
Podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano występowanie zespołu rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS). Pacjentom z dużym obciążeniem nowotworem przed leczeniem zagraża wystąpienie zespołu rozpadu guza. Należy dokładnie obserwować pacjentów i stosować odpowiednie środki ostrożności.

Rak skóry niebędący czerniakiem
Raki skóry niebędące czerniakiem zgłaszano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA niż u pacjentów otrzymujących komparatory w zbiorczych porównawczych randomizowanych badaniach fazy 3. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia raka skóry niebędącego czerniakiem.

Nadciśnienie
U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA stwierdzano nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8). Należy regularnie monitorować ciśnienie tętnicze u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA i jeśli zajdzie taka potrzeba, włączyć lub dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe w trakcie terapii produktem IMBRUVICA.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *Haemophagocytic lymphohistiocytosis*, HLH)
U pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA zgłaszano przypadki HLH (w tym przypadki śmiertelne). Limfohistiocytoza hemofagocytarna jest zagrażającym życiu zespołem patologicznej aktywacji immunologicznej, charakteryzującym się objawami klinicznymi i objawami skrajnego uogólnionego stanu zapalnego. Limfohistiocytoza hemofagocytarna charakteryzuje się gorączką, hepatosplenomegalią, hipertriglicerydemią, wysokim stężeniem ferrytyny w surowicy i cytopeniami. Pacjenci powinni być informowani o objawach HLH. Pacjenci, u których występują wczesne objawy patologicznej aktywacji immunologicznej, powinni być natychmiast poddani ocenie klinicznej i należy rozważyć rozpoznanie HLH.

Interakcje lekowe
Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem leczniczym IMBRUVICA może prowadzić do zwiększonej ekspozycji na ibrutynib, a tym samym zwiększyć ryzyko wystąpienia toksyczności. Jednakże, jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na produkt IMBRUVICA, a w konsekwencji do braku skuteczności leczenia. Należy unikać, jeśli tylko to możliwe, jednoczesnego stosowania produktu IMBRUVICA z silnymi inhibitorami CYP3A4 i silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie należy rozważyć jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Należy uważnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności produktu IMBRUVICA, jeśli musi być zastosowany inhibitor CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5). W przypadku konieczności stosowania induktora CYP3A4, należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności produktu leczniczego IMBRUVICA.

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA (patrz punkt 4.6).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) i jest zasadniczo wolna od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale enzymu cytochromu P450 3A4 (CYP3A4).

Substancje, które mogą zwiększać stężenie ibrutynibu w osoczu
Jednoczesne stosowanie produktu IMBRUVICA i produktów leczniczych, które są silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może zwiększać ekspozycję na ibrutynib i należy unikać podawania silnych inhibitorów CYP3A4.

Silne inhibitory CYP3A4
Jednoczesne podawanie ketokonazolu, bardzo silnego inhibitora CYP3A4, u 18 zdrowych osób będących na czczo, zwiększało ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o, odpowiednio, 29- i 24-razy. Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że silny inhibitor CYP3A4, klarytromycyna, może zwiększać AUC ibrutynibu o 14 razy. U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, worykonazolu, powodowało zwiększenie C_{max} o 6,7-razy a AUC o 5,7-razy. Należy unikać stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. ketokonazol, indynawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, klarytromycyna, telitromycyna, itrakonazol, nefazodon, kobicystat, worykonazol i posakonazol). Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i istnieje konieczność zastosowania silnych inhibitorów CYP3A4, należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 140 mg (jedna kapsułka) na czas stosowania inhibitora lub odstawić produkt IMBRUVICA czasowo (na 7 dni lub mniej). Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać, w razie potrzeby, wytycznych modyfikacji dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4
U pacjentów z nowotworami B-komórkowymi, przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA z jedzeniem, jednoczesne podawanie erytromycyny, inhibitora CYP3A4, powodowało zwiększenie C_{max} o 3,4-razy, a AUC o 3,0-razy. Jeśli istnieje konieczność zastosowania umiarkowanego inhibitora CYP3A4 (np. flukonazol, erytromycyna, amprenawir, aprepitant, atazanawir, cyprofloksacyna, kryzotynib, diltiazem, fosamprenawir, imatynib, werapamil, amiodaron lub dronedaron), należy zmniejszyć dawkę produktu IMBRUVICA do 280 mg (dwie kapsułki) w trakcie stosowania inhibitora. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki, w razie potrzeby (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Łagodne inhibitory CYP3A4
Symulacje z zastosowaniem warunków na czczo sugerują, że łagodne inhibitory CYP3A4, azytromycyna i fluwoksamina, mogą zwiększać AUC ibrutynibu o <2 razy. Skojarzenie z łagodnymi inhibitorami nie wymaga zmiany dawkowania. Należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów toksyczności i w razie potrzeby, przestrzegać wytycznych modyfikacji dawki.

Jednocześnie podawany sok grejpfrutowy, zawierający inhibitory CYP3A4, u ośmiu zdrowych osób, zwiększał ekspozycję (C_{max} i AUC) ibrutynibu o około odpowiednio 4- i 2-razy. Należy unikać spożycia grejpfrutów i gorzkich pomarańczy podczas leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA, ponieważ zawierają one umiarkowane inhibitory CYP3A4 (patrz punkt 4.2).

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu
Podawanie produktu leczniczego IMBRUVICA z induktorami CYP3A4 może zmniejszać stężenie ibrutynibu w osoczu.

Jednoczesne podawanie ryfampicyny na czczo, silnego CYP3A4 induktora, u 18 zdrowych osób, zmniejszało ekspozycję (C_{max} i AUC) na ibrutynib o, odpowiednio, 92 i 90%. Jednoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina) jest przeciwwskazane. W trakcie leczenia produktem leczniczym IMBRUVICA nie należy stosować preparatów zawierających ziele dziurawca, gdyż mogą one zmniejszyć skuteczność terapii.

Należy rozważyć zastosowanie innych leków z mniejszą indukcją CYP3A4. Jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem i wymagane jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4, należy dokładnie obserwować pacjentów w celu wykrycia braku skuteczności leczenia (patrz punkt 4.3 i 4.4). Łagodne induktory mogą być stosowane jednocześnie z produktem IMBRUVICA, jednakże należy obserwować pacjentów w celu wykrycia utraty skuteczności.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. Stwierdzano mniejsze C_{max} u zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni (patrz punkt 5.2). Nie ma dowodów, by mniejsze C_{max} miało znaczenie kliniczne, a produkty lecznicze podwyższające pH żołądka (np. inhibitory pompy protonowej) stosowano bez ograniczeń w podstawowych badaniach klinicznych.

Leki, których stężenia w osoczu mogą zmieniać się pod wpływem ibrutynibu
Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) w warunkach *in vitro*. W związku z brakiem dostępnych danych klinicznych dotyczących tej interakcji, nie można wykluczyć hamowania jelitowego P-gp i BCRP po podaniu terapeutycznej dawki ibrutynibu. By zminimalizować możliwe interakcje w przewodzie pokarmowym, doustne substraty P-gp lub BCRP z wąskim indeksem terapeutycznym, takie jak digoksyna czy metotreksat, należy przyjmować co najmniej 6 godzin przed lub po przyjęciu produktu leczniczego IMBRUVICA. Ibrutynib może także hamować BCRP w wątrobie i zwiększać ekspozycję na takie produkty lecznicze, jak rozuwastatyna, które podlegają aktywnemu usuwaniu z komórek wątrobowych przy udziale BCRP.

W badaniach ibrutynibu (420 mg) w skojarzeniu z wenetoklaksem (400 mg), u pacjentów z CLL obserwowano zwiększenie ekspozycji na wenetoklaks (około 1,8-krotne na podstawie AUC) w porównaniu z danymi dotyczącymi wenetoklaksu w monoterapii.

W badaniu interakcji u pacjentów z nowotworami komórek B pojedyncza dawka 560 mg ibrutynibu nie miała klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na midazolam, substrat CYP3A4. W tym samym badaniu, 2 tygodnie leczenia ibrutynibem w dawce 560 mg na dobę nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu), midazolamu - substratu CYP3A4, ani bupropionu - substratu CYP2B6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym – antykoncepcja kobiet
Na podstawie badań na zwierzętach, stwierdzono, że produkt leczniczy IMBRUVICA może być szkodliwy dla płodu, gdy jest podawany kobietom w ciąży. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu IMBRUVICA i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dlatego też, kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania produktu IMBRUVICA i przez okres trzech miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża
Nie należy stosować produktu leczniczego IMBRUVICA podczas ciąży. Brak danych dotyczących stosowania produktu IMBRUVICA u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy ibrutynib lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionych piersią dzieci. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem IMBRUVICA.

Płodność
Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (dawka równoważna u ludzi [Human

Equivalent Dose, HED] 16 mg/kg mc./dobę) (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących wpływu ibrutynibu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt IMBRUVICA wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

U niektórych pacjentów przyjmujących produkt leczniczy IMBRUVICA zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy i astenię i należy wziąć to pod uwagę podczas oceny zdolności pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (≥20%) były biegunka, neutropenia, bóle mięśniowo-szkieletowe, krwotok (np. siniaki), wysypka, nudności, trombocytopenia, ból stawów i zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3./4. (≥5%) były neutropenia, limfocytoza, trombocytopenia, nadciśnienie i zapalenie płuc.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane stwierdzone u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi oraz działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu, zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Podsumowanie dla nowotworów złośliwych z komórek B
Profil bezpieczeństwa określono na podstawie zbiorczych danych z udziału 1981 pacjentów przyjmujących produkt IMBRUVICA, w czterech badaniach klinicznych 2 fazy i ośmiu randomizowanych badaniach 3 fazy oraz raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu. Dane z badania TRIANGLE nie zostały uwzględnione w danych zbiorczych i przedstawiono je osobno w tabeli 3. Pacjenci leczeni z powodu MCL, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę, a pacjenci leczeni z powodu CLL lub WM, w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę. Wszyscy pacjenci w badaniach klinicznych otrzymywali produkt IMBRUVICA do czasu progresji choroby lub utraty tolerancji przez pacjenta z wyjątkiem badań z zastosowaniem produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem, w których pacjenci otrzymywali leczenie o ustalonym czasie trwania (badania CLL3011 i PCYC-1142-CA). Mediana czasu trwania leczenia produktem IMBRUVICA w zbiorczym zestawie danych wynosiła 14,7 miesięcy. Mediana czasu trwania leczenia w przypadku CLL/SLL wynosiła 14,7 miesięcy (do 52 miesięcy); MCL - 11,7 miesięcy (do 28 miesięcy); WM - 21,6 miesięcy (do 37 miesięcy).

Tabela 2: Działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z nowotworami B-komórkowymi[†]

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości (wszystkie stopnie)	Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie (%)	Stopień ≥ 3 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc[*#]	12	7
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	21	1
		Zakażenie skóry[*]	15	2

	Często	Posocznica*#	3	3
		Zakażenie dróg moczowych	9	1
		Zapalenie zatok*	9	1
	Niezbyt często	Zakażenia *Cryptococcus**	<1	0
		Zakażenia *Pneumocystis**#	<1	<1
		Zakażenia *Aspergillus**	<1	<1
		Reaktywacja wirusa WZW B@,#	<1	<1
	Rzadko	Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia#	<1	<1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry niebędący czerniakiem*	5	1
		Rak podstawnokomórkowy	3	<1
		Rak płaskonabłonkowy	1	<1
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia*	39	31
		Trombocytopenia*	29	8
		Limfocytoza*	15	11
	Często	Gorączka neutropeniczna	4	4
		Leukocytoza	4	4
	Rzadko	Leukostaza	<1	<1
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc*,#	2	<1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperurykemia	9	1
	Niezbyt często	Zespół rozpadu guza	1	1
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zawroty głowy	12	<1
		Ból głowy	19	1
	Często	Neuropatia obwodowa*	7	<1
	Niezbyt często	Incydent naczyniowo-mózgowy#	<1	<1
		Przemijający napad niedokrwienny	<1	<1
		Udar niedokrwienny#	<1	<1
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie	6	0
	Niezbyt często	Krwotok w gałce ocznej‡	<1	0
		Zapalenie błony naczyniowej oka*	<1	0
Zaburzenia serca	Często	Niewydolność serca*,#	2	1
		Migotanie przedsionków	8	4
	Niezbyt często	Tachyarytmia komorowa*,#	1	<1
		Zatrzymanie akcji serca#	<1	<1
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok*#	35	1
		Siniaczenie*	27	<1
		Nadciśnienie*	18	8
	Często	Krwawienie z nosa	9	<1
		Wybroczyny	7	0
	Niezbyt często	Krwiak podtwardówkowy#	1	<1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel*	24	<1
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka	47	4
		Wymioty	15	1
		Zapalenie jamy ustnej*	17	1
		Nudności	31	1
		Zaparcia	16	<1
		Dyspepsja	11	<1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Niewydolność wątroby*,#	<1	<1
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	34	3
	Często	Pokrzywka	1	<1
		Rumień	3	<1
		Łamliwość paznokci	4	0

	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej* Dermatozy neutrofilowe* Ziarniniak naczyniowy Zapalenie naczyń krwionośnych skóry	<1 <1 <1 <1 <1	<1 <1 <1 0 0
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona	<1	<1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów Skurcze mięśniowe Ból mięśniowo-szkieletowy*	24 15 36	2 <1 3
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Ostre uszkodzenie nerek#	<2	<1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka Obrzęk obwodowy	19 16	1 1
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	10	<1

† Częstości zaokrąglono do najbliższej liczby całkowitej.

* Obejmuje wiele terminów działań niepożądanych.

‡ W niektórych przypadkach związane z utratą wzroku.

W tym przypadki śmiertelne.

@ Zastosowano termin niższego rzędu (Lower level term - LLT).

Podsumowanie dotyczące pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy kwalifikowali się do ASCT

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych pochodzących od 265 pacjentów (w ramieniu IMBRUVICA) leczonych produktem IMBRUVICA w badaniu fazy 3. TRIANGLE. Pacjenci otrzymywali produkt IMBRUVICA w dawce 560 mg raz na dobę zgodnie ze schematem leczenia TRIANGLE (patrz punkt 5.1). Mediana czasu trwania terapii w ramieniu IMBRUVICA wynosiła 28,5 miesięcy.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane w ramieniu IMBRUVICA w badaniu TRIANGLE†

		N=265		
Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość (Wszystkie stopnie)**	**Działania niepożądane**	**Wszystkie stopnie (%)**	**Stopień ≥3 (%)**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie płuc* #	16	9
		Zakażenie skóry*	12	3
	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych	6	<1
		Posocznica*	2	2
		Zakażenie układu moczowego	6	<1
		Zapalenie zatok*	6	1
	Niezbyt często	Zakażenia Aspergillus*	1	<1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Nieczerniakowy rak skóry*	1	<1
		Rak podstawnokomórkowy	1	<1
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Bardzo często	Małopłytkowość*	69	61
		Neutropenia*	63	60
		Neutropenia gorączkowa	14	14
	Często	Leukocytoza	3	1
Zaburzenia układu odpornościowego	Często	Śródmiąższowa choroba płuc*	5	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperurykemia	8	3
		Zespół lizy guza*	3	3
	Bardzo często	Neuropatia obwodowa*	35	3

Tabela 3: Działania niepożądane zgłaszane w ramieniu IMBRUVICA w badaniu TRIANGLE†

		N=265		
Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość (Wszystkie stopnie)**	**Działania niepożądane**	**Wszystkie stopnie (%)**	**Stopień ≥3 (%)**
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	11	1
	Często	Zawroty głowy	6	<1
	Niezbyt często	Przemijający napad niedokrwienny	1	0
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie	1	0
		Krwotok z oka	<1	0
Zaburzenia serca	Często	Migotanie przedsionków	10	4
		Niewydolność serca*	2	0
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok*	14	2
		Nadciśnienie*	14	5
	Często	Siniaczenie*	8	1
		Krwawienie z nosa	6	1
		Wybroczyny	3	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Bardzo często	Nudności	32	4
		Biegunka	28	5
		Wymioty	18	4
		Zapalenie jamy ustnej*	11	2
		Zaparcia	17	<1
	Często	Dyspepsja	8	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka*	23	2
	Często	Rumień	5	0
		Onychoklazja	2	0
	Niezbyt często	Pokrzywka	<1	0
		Obrzęk naczynioruchowy	1	0
		Zapalenie naczyń skórnych	<1	0
		Zapalenie tkanki podskórnej*	1	0
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy*	19	2
	Często	Skurcze mięśni	9	1
		Bóle stawów	8	1
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo często	Ostre uszkodzenie nerek	11	5
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	22	2
	Często	Obrzęk obwodowy	5	0
Badania laboratoryjne	Bardzo często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	16	1

† Częstości są zaokrąglane do najbliższej liczby całkowitej.

* Wymagane grupowanie terminów.

Obejmuje zdarzenia zakończone zgonem

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia i zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych

Z 1981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA z powodu nowotworów B komórkowych, 6% pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu działań niepożądanych. Obejmowały one zapalenie płuc, migotanie przedsionków, neutropenię, wysypkę, trombocytopenię i krwotok. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki wystąpiły u około 8% pacjentów. W badaniu fazy 3. TRIANGLE z udziałem 265 pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy kwalifikowali się do ASCT, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych zaobserwowano u 13% w ramieniu IMBRUVICA. Obejmowały one neutropenię, zapalenie płuc, migotanie przedsionków, ostre uszkodzenie nerek, biegunkę, wysypkę i śródmiąższową chorobę płuc. Działania niepożądane, prowadzące do zmniejszenia dawki, wystąpiły u około 12% pacjentów w ramieniu IMBRUVICA.

Pacjenci w podeszłym wieku
Z 1981 pacjentów leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA, 50% pacjentów miało co najmniej 65 lat. Zapalenie płuc stopnia 3. lub wyższego (11% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 4% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) i trombocytopenia (11% pacjentów w wieku co najmniej 65 lat vs. 5% pacjentów w wieku poniżej 65 lat) występowały częściej u osób w podeszłym wieku leczonych produktem IMBRUVICA.

Bezpieczeństwo długoterminowe
Przeanalizowano dane dotyczące bezpieczeństwa z długoterminowej terapii produktem IMBRUVICA, trwającej ponad 5 lat, od 1284 pacjentów (wcześniej nieleczeni z CLL/SLL n = 162 i z nawrotową/lekooporną CLL/SLL n = 646, nawrotowym/lekoopornym MCL n=370 i WM n=106). Mediana czasu trwania leczenia CLL/SLL wynosiła 51 miesięcy (zakres od 0,2 do 98 miesięcy), przy czym 70% i 52% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia MCL wynosiła 11 miesięcy (zakres od 0 do 87 miesięcy), przy czym 31% i 17% pacjentów otrzymywało leczenie, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Mediana czasu trwania leczenia WM wynosiła 47 miesięcy (zakres od 0,3 do 61 miesięcy), przy czym 78% i 46% pacjentów było leczonych, odpowiednio, przez ponad 2 lata i 4 lata. Ogólny znany profil bezpieczeństwa pacjentów narażonych na produkt IMBRUVICA pozostał stały, z wyjątkiem rosnącej częstości występowania nadciśnienia, bez żadnych nowych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3. lub wyższego wynosiła 4% (rok 0-1), 7% (rok 1-2), 9% (rok 2-3), 9% (rok 3-4) i 9% (rok 4-5); całkowita częstość występowania w okresie 5 lat wynosiła 11%.

Dzieci i młodzież
Ocena bezpieczeństwa opiera się na danych z badania 3. fazy, w którym stosowano produkt IMBRUVICA w skojarzeniu ze schematem zawierającym rytuksymab, ifosfamid, karboplatynę, etopozyd i deksametazon (RICE) lub schematem zawierającym rytuksymab, winkrystynę, ifosfamid, karboplatynę, idarubicynę i deksametazon (RVICI), jako terapia podstawowa lub sama terapia podstawowa u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 19 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie, dojrzałym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B (patrz punkt 5.1). W tym badaniu nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania produktu leczniczego IMBRUVICA są ograniczone. Nie osiągnięto maksymalnej tolerowanej dawki w badaniu fazy 1, w którym pacjenci otrzymywali do 12,5 mg/kg mc./dobę (1400 mg/dobę). W odrębnym badaniu, u jednego zdrowego uczestnika otrzymującego dawkę 1680 mg, wystąpiło odwracalne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych stopnia 4. [aminotransferaza alaninowa (AlAT) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)]. Nie ma specyficznego antidotum na produkt IMBRUVICA. Pacjentów, którzy przyjęli dawkę większą niż zalecana, należy dokładnie obserwować i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EL01.

Mechanizm działania
Ibrutynib jest silnym, małocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Ibrutynib tworzy wiązanie kowalencyjne z resztą cysteinową (Cys-481) w czynnym miejscu BTK, prowadząc do trwałego zahamowania aktywności enzymatycznej BTK. BTK, należący do rodziny kinaz Tec, jest ważną cząsteczką sygnałową BCR (ang. *B-cell antigen receptor*) i szlaków receptorowych cytokin. Szlak BCR bierze udział w patogenezie kilku nowotworów złośliwych z komórek B, w tym MCL, chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (ang. DLBCL, *diffuse large B-cell lymphoma*), chłoniaka grudkowego i CLL. Kluczowa rola BTK w przekazywaniu sygnałów przez receptory powierzchniowe komórek B skutkuje pobudzeniem szlaków niezbędnych do komunikacji chemotaksji i adhezji komórek B. Badania nieklinicznе wykazały, że ibrutynib skutecznie hamuje złośliwą proliferację komórek B i przeżycie *in vivo* oraz migrację komórek i adhezję substratu *in vitro*.

W nieklinicznych modelach nowotworowych skojarzenie ibrutynibu i wenetoklaksu powodowało nasilenie apoptozy komórkowej i aktywności przeciwnowotworowej w porównaniu z działaniem każdego z tych leków osobno. Zahamowanie BTK przez ibrutynib zwiększa zależność komórek CLL od BCL-2, szlaku przeżycia komórek, podczas gdy wenetoklaks hamuje BCL 2, co prowadzi do apoptozy.

Limfocytoza
U około 3/4 pacjentów z CLL leczonych produktem leczniczym IMBRUVICA stwierdzano, po rozpoczęciu terapii, odwracalne zwiększenie liczby limfocytów (np. ≥50% zwiększenie od wartości początkowych i całkowitej liczby >5000/µl), często związane ze zmniejszeniem limfadenopatii. To działanie było także stwierdzane u około 1/3 pacjentów z nawrotowym lub opornym MCL, leczonych produktem IMBRUVICA. Stwierdzano, że limfocytoza jest działaniem farmakodynamicznym i nie należy rozpatrywać jej jako progresji choroby przy nieobecności innych danych klinicznych. W obu typach choroby, limfocytoza zwykle występuje w pierwszym miesiącu stosowania produktu IMBRUVICA i zwykle ustępuje z czasem (mediana 8,0 tygodni u pacjentów z MCL i 14 tygodni u pacjentów z CLL). U niektórych pacjentów stwierdzano istotne zwiększenie liczby krążących limfocytów (np. >400 000/µl).

Nie stwierdzano limfocytozy u pacjentów z WM leczonych produktem IMBRUVICA.

Agregacja płytek *in vitro*
W badaniu *in vitro*, ibrutynib wykazywał hamowanie indukowanej kolagenem agregacji płytek. Ibrutynib nie wykazywał istotnego hamowania agregacji płytek z zastosowaniem innych agonistów agregacji płytek.

Wpływ na odstęp QT/QTc i elektrofizjologię serca
Wpływ ibrutynibu na odstęp QTc oceniano u 20 zdrowych mężczyzn i kobiet w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu QT, z kontrolami placebo i pozytywną. Po podaniu dawki 1680 mg, większej niż dawka terapeutyczna, ibrutynib nie wydłużał odstępu QTc w stopniu istotnym klinicznie. Największy skok 2-stronnego 90% CI z punktu wyjścia dostosowanych średnich różnic między ibrutynibem, a placebo był mniejszy od 10 ms. W tym samym badaniu stwierdzono, zależne od stężenia, skrócenie odstępu QTc (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] przy C_{max} wynoszącym 719 ng/ml po podaniu dawki 1680 mg, większej od dawki terapeutycznej).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

MCL

Leczenie skojarzone u pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu MCL, którzy kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT)

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL, którzy kwalifikowali się do autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ASCT), oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy 3. z trzema ramionami (TRIANGLE). W badaniu TRIANGLE losowo przydzielono 870 pacjentów w stosunku 1:1:1 aby otrzymywali:

- Ramię IMBRUVICA: IMBRUVICA 560 mg na dobę (dni 1-19) w skojarzeniu z R-CHOP przez trzy 21-dniowe cykle (cykle 1, 3, 5) naprzemiennie z trzema 21-dniowymi cyklami R-DHAP (cykle 2, 4, 6) jako terapia indukcyjna, a następnie przez 2 lata IMBRUVICA 560 mg na dobę;
- Ramię IMBRUVICA + ASCT: IMBRUVICA 560 mg na dobę (dni 1-19) w skojarzeniu z R-CHOP przez trzy 21-dniowe cykle (cykle 1, 3, 5) naprzemiennie z trzema 21-dniowymi cyklami R-DHAP (cykle 2, 4, 6) jako terapia indukcyjna, a następnie chemioterapia wysokodawkowa i ASCT, i przez kolejne 2 lata IMBRUVICA 560 mg na dobę;
- Ramię ASCT: R-CHOP przez trzy 21-dniowe cykle (cykle 1, 3, 5) naprzemiennie z trzema 21-dniowymi cyklami R-DHAP (cykle 2, 4, 6) jako terapia indukcyjna, a następnie chemioterapia wysokodawkowa i ASCT (ramię kontrolne).

Analizy skuteczności przeprowadzono na podstawie danych od 809 pacjentów w populacji pełnej analizy (FAS), stosując 3 porównania parami 3 ramion leczenia: IMBRUVICA + ASCT vs. ASCT; IMBRUVICA vs. ASCT; oraz IMBRUVICA + ASCT vs. IMBRUVICA. Populacja FAS obejmowała pacjentów, którzy albo udzielili wyraźnej zgody na uwzględnienie ich danych, zgodnie z ogólnym rozporządzeniem UE o ochronie danych, albo zmarli. Przedstawione wyniki pochodzą wyłącznie z ramienia IMBRUVICA (N=265) i ramienia ASCT (N=268).

Leczenie indukcyjne R-CHOP (rytuksymab 375 mg/m^2 w dniu 0. lub 1., cyklofosfamid 750 mg/m^2 w dniu 1., doksorubicyna 50 mg/m^2 w dniu 1., winkrystyna 1,4 mg/m^2 do maksymalnie 2 mg w dniu 1. i prednizon 100 mg w dniach 1.-5.) naprzemiennie z R-DHAP (rytuksymab 375 mg/m^2 w dniu 0. lub 1., deksametazon 40 mg w dniach 1.-4., Ara-C 2x 2 g/m^2 co 12 godzin w dniu 2., cisplatyna 100 mg/m^2 (alternatywnie oksaliplatyna 130 mg/m²) w dniu 1. i G-CSF 5 µg/kg od dnia 6. do czasu powrotu liczby białych krwinek do normy) było takie samo we wszystkich 3 ramionach leczenia. Leczenie podtrzymujące rytuksymabem było dozwolone we wszystkich grupach leczenia (59,7% w ramieniu IMBRUVICA; 62,5% w ramieniu ASCT) zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: od 27 do 65 lat), 78% stanowili mężczyźni, a 99% pacjenci rasy białej. Dziewięćdziesiąt osiem procent pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG 0 lub 1. Na początku badania 86% miało chorobę stopnia IV według Ann Arbor, a 57%, 28% i 15% pacjentów miało odpowiednio, niski, pośredni i wysoki wynik w Międzynarodowym Indeksie Prognostycznym MCL (MIPI). U 11,6% pacjentów stwierdzono histologię blastoidalną lub pleomorficzną. Ekspresję P53 oceniono u 64,6% pacjentów; ekspresja >50% była obecna u 14,1% tych pacjentów. Wskaźnik proliferacji Ki-67 oceniono u 88,3% pacjentów, a u 32,9% z nich wskaźnik proliferacji wynosił >30%.

Odpowiedź guza oceniano zgodnie ze zmienionymi kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej (IWG) dla chłoniaków nieziarniczych (NHL) (2007). Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od niepowodzenia (FFS), zdefiniowane jako czas od randomizacji do stabilnej choroby pod koniec indukcyjnej chemioimmunoterapii, progresji choroby lub zgonu z jakiejkolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.

Przy medianie czasu obserwacji w badaniu, wynoszącej 54,9 miesiące, wyniki skuteczności dla TRIANGLE przedstawiono w tabeli 4. Krzywe Kaplana-Meiera dla FFS i OS przedstawiono odpowiednio, na wykresach 1 i 2.

Tabela 4: Wyniki skuteczności u pacjentów z wcześniej nieleczonym MCL (TRIANGLE) (populacja FAS)

Punkt końcowy	**Ramię IMBRUVICA N=268**	**Ramię ASCT N=269**
Przeżycie bez niepowodzenia[±]		
Liczba zdarzeń (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Stabilna choroba pod koniec indukcji	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Progresja choroby	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Zgony	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Mediana (95% CI), miesiące	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Ramiona IMBRUVICA vs. ASCT HR (98,33% CI) (Wartość p)[*]	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
Przeżycie całkowite[§]		
Liczba zgonów (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
IMBRUVICA vs. ramiona ASCT HR (95% CI) (Wartość p)[*]	0,522 (0,341: 0,799) (0,0023)	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (%)[§] (95% CI)	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
Wskaźnik CR (%)[§] (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

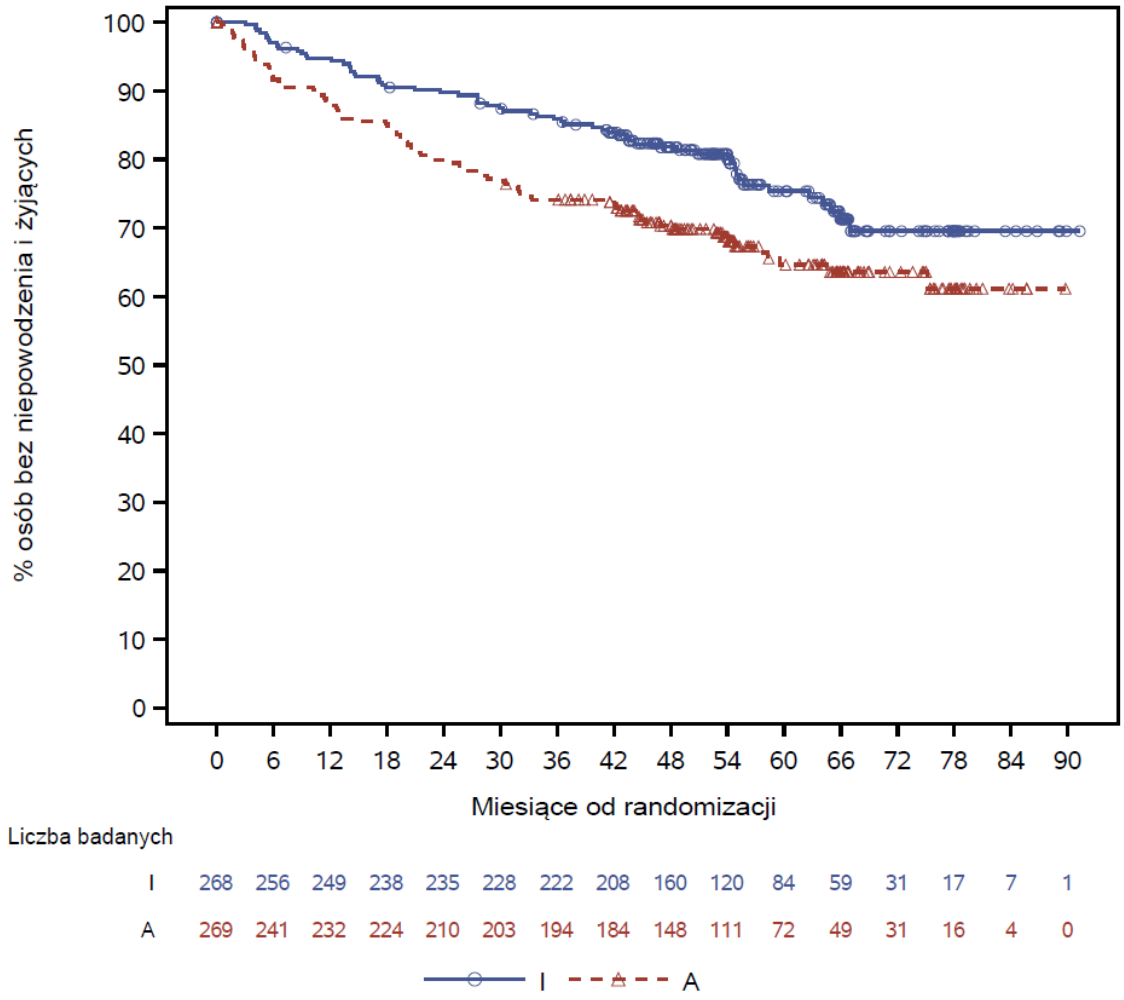
FFS=przeżycie wolne od niepowodzenia; NE=nie do oszacowania; HR=współczynnik ryzyka (na podstawie niestratyfikowanego modelu regresji Coxa); RR=ryzyko względne; CI=przedział ufności; CR=całkowita odpowiedź; FAS=zestaw analizy końcowej

[±]Wyniki FFS nie są kontrolowane pod kątem błędu typu 1, ponieważ analizy te pochodzą z analiz uzupełniających przeprowadzonych dla celów rejestracyjnych.

[*]Dwustronne wartości p pochodzą z niestratyfikowanego testu log-rank; wartości p testowano w oparciu o p<0,0167

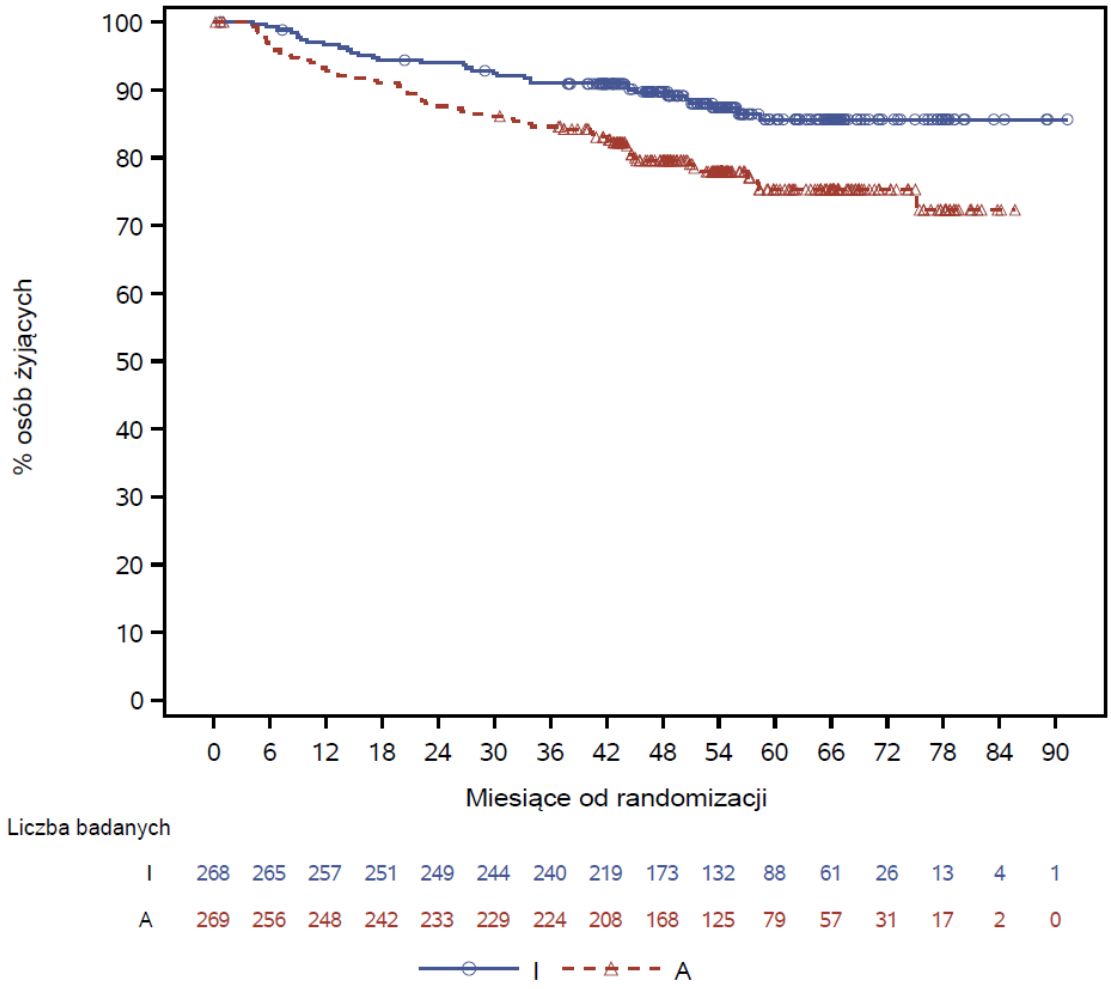
[§]Przedstawione wyniki pochodzą z analizy opisowej

Wykres 1: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od niepowodzenia leczenia ocenianego przez European Mantle Cell Lymphoma Network – EMCLN w badaniu TRIANGLE (populacja FAS)*



* I=IMBRUVICA; A=ASCT

Wykres 2: Krzywe Kaplana-Meiera OS[§] w badaniu TRIANGLE (populacja FAS)*



* I=IMBRUVICA; A=ASCT

§ Przedstawione wyniki pochodzą z analizy opisowej

Pacjenci z MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię
Monoterapia
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z nawracającym i lekoopornym MCL oceniano u 111 pacjentów w jednym otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 2 (PCYC-1104-CA). Mediana wieku wynosiła 68 lat (zakres: 40 do 84 lat), 77% było mężczyzn, a 92% było rasy kaukaskiej. Do badania nie włączano pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, wynoszącym 3 lub więcej. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 42 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres od 1 do 5 terapii), w tym 35% z wcześniejszą wysokodawkową chemioterapią, 43% z wcześniej stosowanym bortezomibem, 24% z wcześniej stosowanym lenalidomidem, a 11% z wcześniejszym autologicznym lub allogenicznym przeszczepieniem komórek szpiku. Wyjściowo, 39% pacjentów miało tzw. *bulky disease* zmiany (≥5 cm), 49% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI (ang. *Simplified MCL International Prognostic Index*), a 72% miało zaawansowaną chorobę [lokalizacja pozawęzłowa i (lub) zajęcie szpiku] w czasie wizyty przesiewowej.

Produkt leczniczy IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 560 mg raz na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Odpowiedź guza oceniano zgodnie ze zaktualizowanymi kryteriami IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaków nieziarniczych (ang. *Non-Hodkin's lymphoma*-NHL). Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) oceniany przez badacza. W tabeli 5 pokazano odpowiedzi na produkt IMBRUVICA.

Tabela 5: ORR i DOR u pacjentów z nawracającym lub lekoopornym MCL (badanie PCYC-1104-CA)

	N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediana DOR (CR+PR) (miesiące)	17,5 (15,8; NR)
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi, miesiące (zakres)	1,9 (1,4-13,7)
Mediana czasu do CR, miesiące (zakres)	5,5 (1,7-11,5)

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; DOR = czas trwania odpowiedzi; ORR = Całkowity odsetek odpowiedzi; PR = odpowiedź częściowa; NR = nie osiągnięto

Dane dotyczące skuteczności były dalej oceniane przez niezależną komisję IRC (ang. *Independent Review Committee*) i wykazano ORR wynoszącą 69%, z 21% całkowitej odpowiedzi (CR) i 48% częściowej odpowiedzi (PR). Oszacowana przez IRC mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR) wyniosła 19,6 miesięcy.

Całkowita odpowiedź na produkt IMBRUVICA była niezależna od wcześniejszego leczenia, w tym bortezomibem i lenalidomidem, lub towarzyszącego ryzyka (czynników prognostycznych), *"bulky disease"*, płci czy wieku.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA wykazano w randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu fazy 3, obejmującym 280 pacjentów z MCL, którzy otrzymali co najmniej jedną wcześniejszą terapię (badanie MCL3001). Pacjentów przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA doustnie w dawce 560 mg raz na dobę przez 21 dni lub temsyrolimus dożylnie w dawce 175 mg w dniach 1., 8., 15. pierwszego cyklu, a następnie w dawce 75 mg w dniach 1., 8., 15. każdego następnego 21-dniowego cyklu. Leczenie w obu grupach kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres, 34; 88 lat), 74% było mężczyzn, a 87% było rasy kaukaskiej. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 43 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wyniosła 2 (zakres: 1 do 9 terapii), w tym 51% z wcześniejszą chemioterapią dużymi dawkami, 18% z wcześniejszym leczeniem bortezomibem, 5% z wcześniejszym leczeniem lenalidomidem, a 24% z wcześniejszym przeszczepieniem komórek macierzystych. Na początku badania, 53% pacjentów miało „*bulky disease"* (≥5 cm), 21% miało punktację wysokiego ryzyka wg MIPI, 60% miało lokalizację pozawęzłową, a 54% zajęcie szpiku w czasie wizyty przesiewowej.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC wg zaktualizowanych kryteriów IWG (ang. *International Working Group*) dla chłoniaka nieziarniczego (NHL). Wyniki skuteczności z badania MCL3001 przedstawiono w Tabeli 6., a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS pokazuje wykres 1.

Tabela 6: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub lekoopornym MCL (badanie MCL3001)

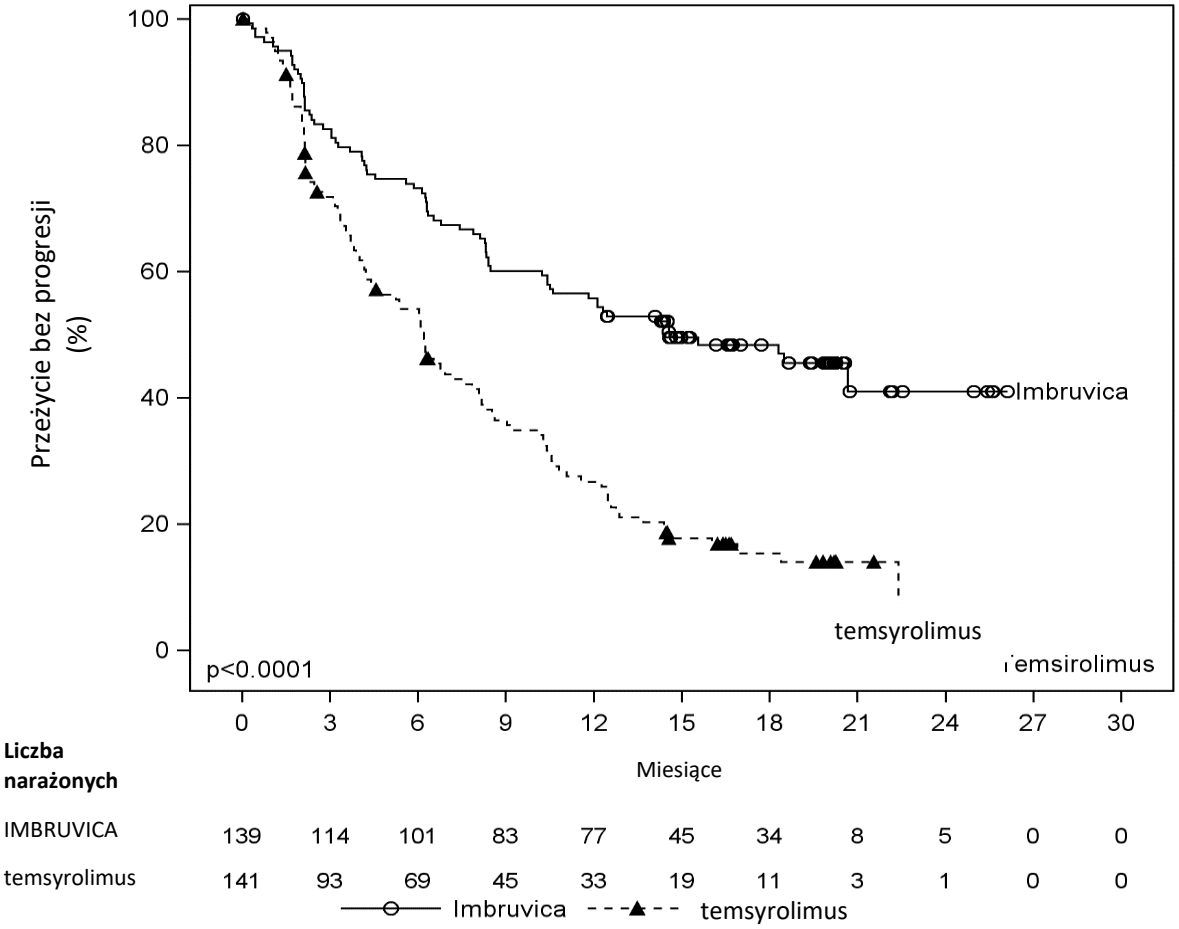
Punkt końcowy	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsyrolimus N = 141**
PFS[a]		
Mediana PFS (95% CI), (miesiące)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
wartość p	p <0,0001	

NE = brak możliwości oceny; HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; PFS = przeżycie bez progresji

[a] ocenione przez IRC.

Mniejszy odsetek pacjentów leczonych ibrutynibem doświadczył istotnego klinicznie pogorszenia objawów chłoniaka w porównaniu z temsyrolimusem (27% vs. 52%), a czas do zaostrzenia objawów był dłuższy po zastosowaniu ibrutynibu niż temsyrolimusu (HR 0,27; p <0,0001).

Wykres 3: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu MCL3001



CLL

Pacjenci z nieleczoną wcześniej CLL

Monoterapia

Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3 (PCYC-1115-CA) produktu IMBRUVICA w porównaniu z chlorambucylem przeprowadzono u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat z nieleczoną wcześniej CLL. Pacjenci w wieku między 65, a 70 lat musieli mieć przynajmniej chorobę towarzyszącą, która wyklucza zastosowanie pierwszoliniowej chemio-immunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem. Pacjenci (n = 269) zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub chlorambucyl w dawce początkowej 0,5 mg/kg mc. w dniach 1. i 15. każdego 28-dniowego cyklu, przez maksymalnie 12 cykli, z dopuszczalnym zwiększeniem dawki do 0,8 mg/kg mc., w zależności od tolerancji. Po potwierdzonej progresji choroby, pacjenci leczeni chlorambucylem mogli być przestawieni na ibrutynib.

Mediana wieku wynosiła 73 lata (zakres od 65 do 90 lat), 63% było mężczyzn i 91% było rasy kaukaskiej. Dziewięćdziesiąt jeden procent (91%) pacjentów miało wyjściowy status wydolności ECOG wynoszący 0 lub 1, a 9% miało status wydolności ECOG wynoszący 2. Do badania włączono 269 pacjentów z CLL. Na początku badania, 45% miało zaawansowany stan kliniczny (stopień Rai III lub IV), 35% pacjentów miało co najmniej 1 guz ≥5 cm, 39% niedokrwistość, 23% trombocytopenię, 65% podwyższone stężenie mikroglobuliny β2 >3500 µg/l, 47% miało CrCL <60 ml/min, 20% pacjentów delecję 11q, 6% pacjentów miało mutację del 17p/białko nowotworowe 53 (TP53), a 44% pacjentów miało niezmutowany region zmienny łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IGHV).

Przeżycie bez progresji (PFS), oceniane przez IRC wg kryteriów IWCLL (ang. *International Workshop on CLL*), wykazało 84% statystycznie znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Wyniki skuteczności z badania PCYC-1115-CA przedstawiono w tabeli 7, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS i OS pokazują wykresy 4 i 5.

Stwierdzono statystycznie znamienną, trwałą poprawę liczby płytek lub stężenia hemoglobiny w populacji ITT na korzyść ibrutynibu w porównaniu z chlorambucylem. U pacjentów z wyjściowymi cytopeniami, trwała hematologiczna poprawa dotyczyła: płytek 77,1% w porównaniu z 42,9%; hemoglobiny 84,3% w porównaniu z 45,5%, odpowiednio, dla ibrutynibu i chlorambucylu.

Tabela 7: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1115-CA

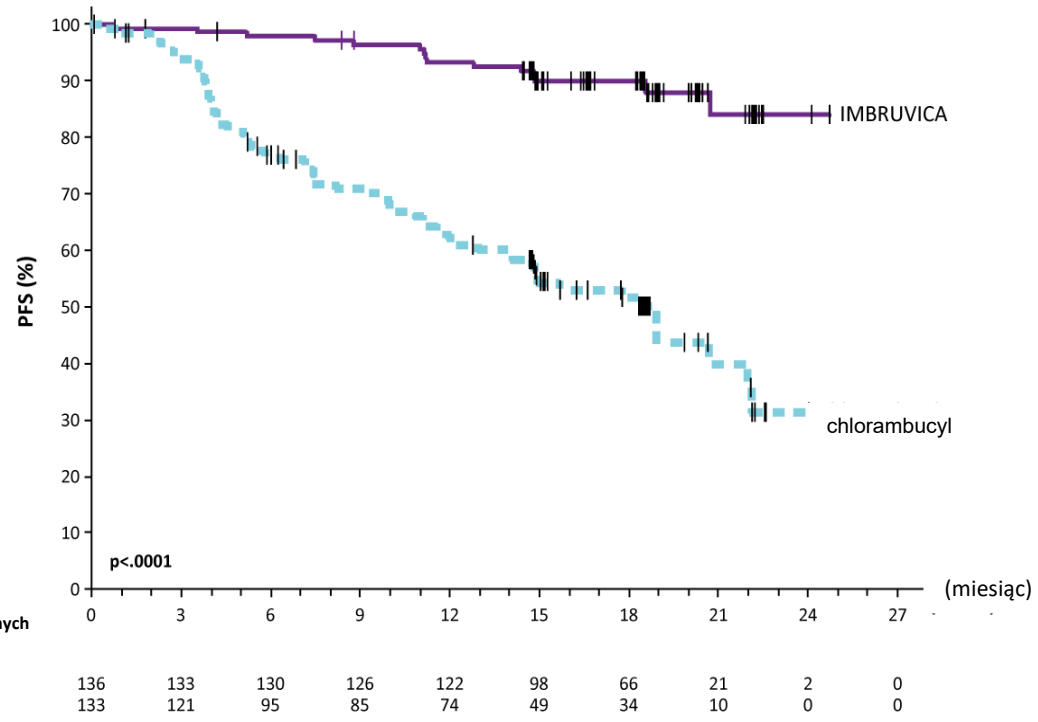
Punkt końcowy	**IMBRUVICA N = 136**	**Chlorambucyl N = 133**
PFS[a]		
Liczba zdarzeń (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] (CR + PR)	82,4%	35,3%
Wartość *p*	< 0,0001	
OS[b]		
Liczba zgonów (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; CR = odpowiedź całkowita; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

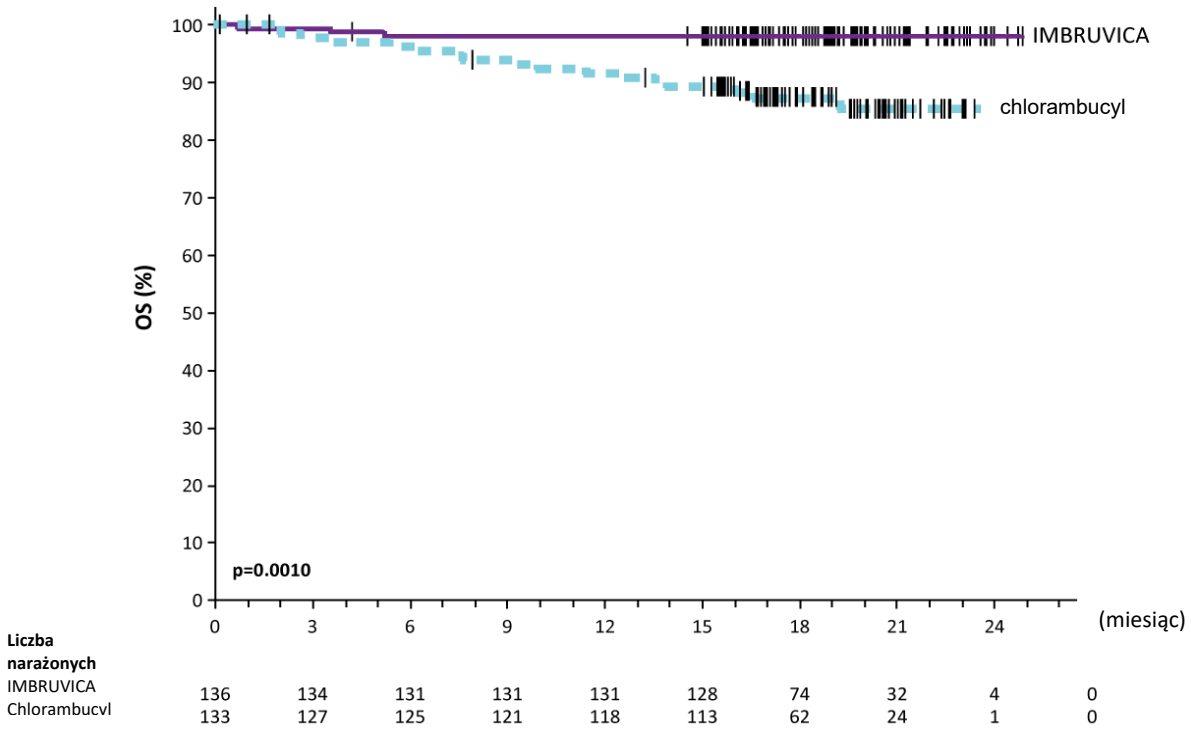
[a] Ocenione przez IRC, mediana obserwacji do 18,4 miesięcy.

[b] Mediany OS nie osiągnięto dla obu grup. p < 0,005 dla OS

Wykres 4: Krzywe PFS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



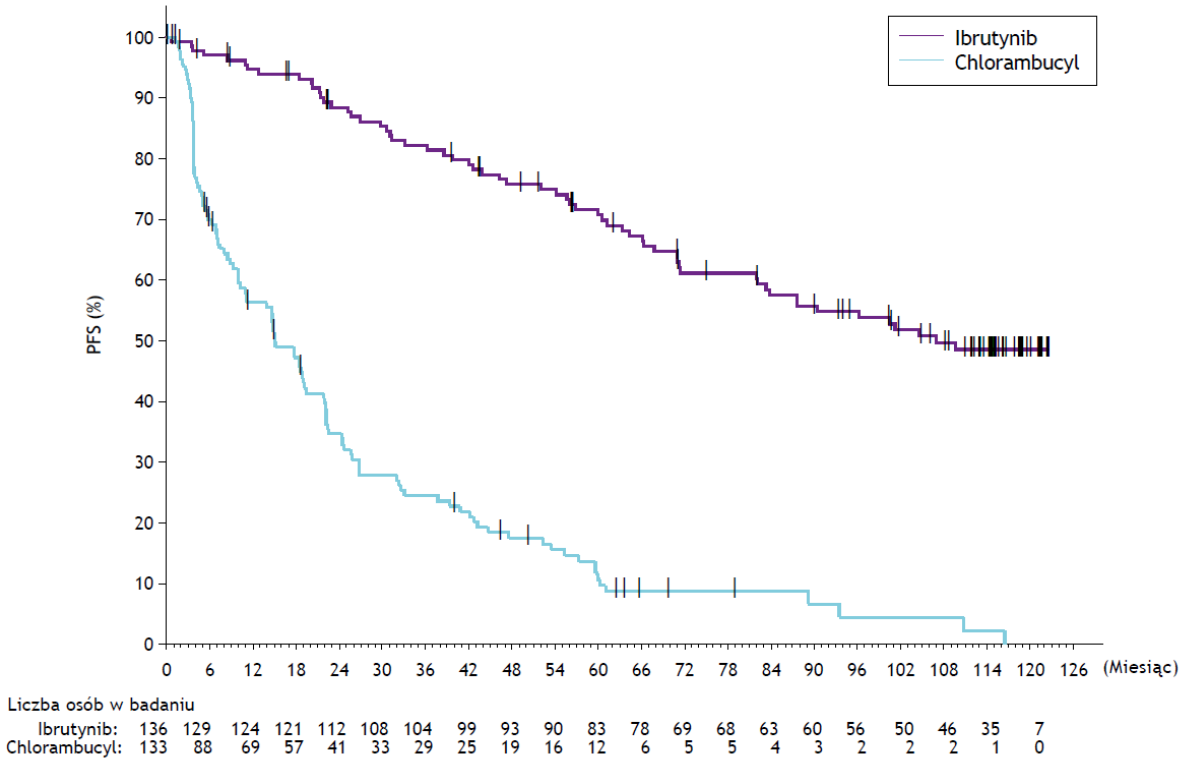
Wykres 5: Krzywe OS Kaplana-Meiera (populacja ITT) w badaniu PCYC-1115-CA



Wyniki leczenia ibrutynibem w badaniu PCYC-1115-CA były spójne u pacjentów wysokiego ryzyka z mutacją del 17p/TP53, del 11q i (lub) niezmutowanym IGHV.

Analiza końcowa przy medianie czasu obserwacji wynoszącej >9 lat (115 miesięcy)
Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 115 miesięcy w badaniu PCYC-1115-CA i jego przedłużeniu, u pacjentów w ramieniu IMBRUVICA w ocenie badacza zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji o 85%. Mediana PFS ocenianego przez badacza w ramieniu IMBRUVICA wynosiła 107 miesięcy i 15 miesięcy w ramieniu chlorambucylu; (HR = 0,155 [95% CI (0,110, 0,220)]. Zaktualizowaną krzywą Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 6. Utrzymano poprawę ORR w ramieniu ibrutynibu (91,2%) w porównaniu z ramieniem chlorambucylu (36,8%). Odsetek całkowitych odpowiedzi (CR i CRi) w ramieniu IMBRUVICA wzrósł z 11% do 36% między analizą pierwotną a zamknięciem badania. Oszacowanie Kaplana-Meiera dla OS po 108 miesiącach wyniosło 68,0% w ramieniu IMBRUVICA.

Wykres 6: Krzywe Kaplana Meiera dla PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC 1115 CA z obserwacją przez 115 miesięcy



Terapia skojarzona
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL/SLL oceniano dalej w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy 3. (PCYC-1130-CA) produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z obinutuzumabem, w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem. Do badania włączono pacjentów w wieku 65 lat lub starszych lub w wieku <65 lat ze współistniejącymi chorobami, zmniejszoną czynnością nerek z klirensem kreatyniny <70 ml/min lub obecnością mutacji del17p/TP53. Pacjentów (n = 229) randomizowano w proporcji 1:1, do grup otrzymujących albo produkt IMBRUVICA 420 mg na dobę do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności albo chlorambucyl w dawce 0,5 mg/kg w 1. i 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu przez 6 cykli. W obu ramionach pacjenci otrzymywali 1000 mg obinutuzumabu w dniach 1., 8. i 15. pierwszego cyklu, a następnie w pierwszym dniu 5 kolejnych cykli (w sumie 6 cykli, 28 dni każdy). Pierwszą dawkę obinutuzumabu rozdzielono na dzień 1 (100 mg) i dzień 2 (900 mg).

Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres od 40 do 87 lat), 64% stanowili mężczyźni, a 96% było rasy białej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności ECOG 0 (48%) lub 1-2 (52%). Na początku badania 52% pacjentów miało zaawansowaną fazę kliniczną (Rai III lub IV stopień zaawansowania), 32% pacjentów miało masywną chorobę (*bulky disease*) (≥5 cm), 44% z wyjściową anemią, 22% z wyjściową małopłytkowością, 28% miało CrCL <60 ml/min, a mediana Skumulowanej Oceny Chorobowej dla Geriatrii (*ang. Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics, CIRS-G*) wynosiła 4 (zakres od 0 do 12). Na początku 65% pacjentów miało CLL / SLL z czynnikami wysokiego ryzyka (mutacja del17p/TP53 [18%], del11q [15%] lub niezmutowanym IGHV [54%]).

Przeżycie bez progresji (PFS) oceniano metodą IRC, zgodnie z kryteriami IWCLL, co wskazuje na 77% statystycznie znaczące zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji w ramieniu IMBRUVICA. Przy medianie czasu obserwacji w badaniu trwającym 31 miesięcy, mediana PFS nie została osiągnięta w ramieniu IMBRUVICA z obinutuzumabem i wynosiła 19 miesięcy w ramieniu chlorambucyl z obinutuzumabem. Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1130-CA przedstawiono w tabeli 8, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 7.

Tabela 8: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1130-CA

Punkt końcowy	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Chlorambucyl+Obinutuzumab N=116
Przeżycie wolne od progresji[a]		
Liczba zdarzeń (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Całkowity odsetek odpowiedzi[a] (%)	88,5	73,3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

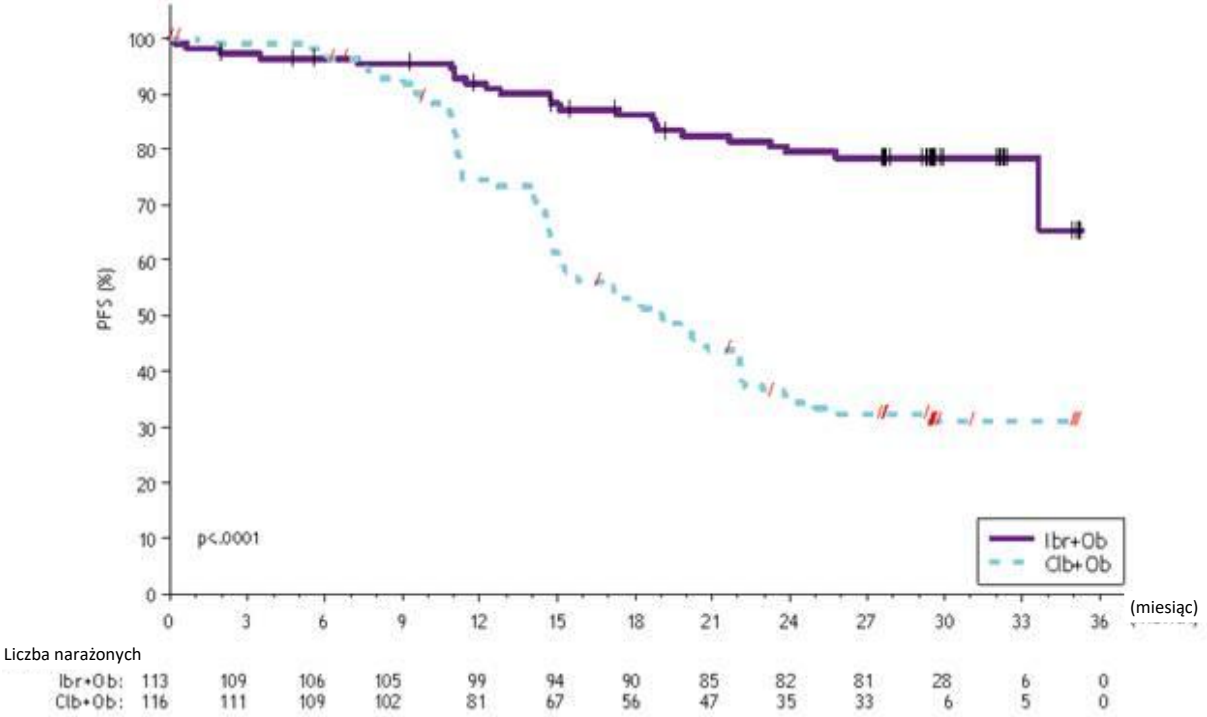
CI = przedział ufności; HR = współczynnik ryzyka; CR = pełna odpowiedź; PR = częściowa odpowiedź.

[a] ocena IRC.

[b] Obejmuje 1 pacjenta w ramieniu IMBRUVICA + obinutuzumab z całkowitą odpowiedzią z niepełną regeneracją szpiku (CRi).

[c] PR=PR+nPR.

Wykres 7: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1130-CA



Wyniki leczenia ibrutynibem były spójne w całej populacji CLL/SLL wysokiego ryzyka (mutacja del 17p/TP53, del 11q lub niezmutowanym IGHV), z HR PFS 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], jak pokazano w Tabeli 9. Szacunki 2-letniego wskaźnika PFS dla populacji CLL/SLL wysokiego ryzyka wynosiły 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] i 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)], odpowiednio, w ramionach IMBRUVICA w skojarzeniu z obinutuzumabem i chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem.

Tabela 9: Analiza podgrup PFS (badanie PCYC-1130-CA)

	N	Iloraz ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	229	0,231	0,145; 0,367
Pacjenci wysokiego ryzyka (del17p/TP53/del11q/niezmutowany IGHV)			
tak	148	0,154	0,087; 0,270
nie	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
tak	41	0,109	0,031; 0,380
nie	188	0,275	0,166; 0,455

FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
inne	162	0,302	0,176; 0,520
Niezmutowany IGHV			
tak	123	0,150	0,084; 0,269
nie	91	0,300	0,120; 0,749
Wiek			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Masywna choroba (*bulky disease*)			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Stopień Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG w CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Iloraz ryzyka w oparciu o niestratyfikowaną analizę

Jakiekolwiek reakcje związane z infuzją były stwierdzane u 25% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA z obinutuzumabem i 58% pacjentów leczonych chlorambucylem + obinutuzumabem. Reakcje stopnia 3. lub wyższego, lub poważne reakcje związane z infuzją, obserwowano u 3% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA z obinutuzumabem i 9% pacjentów leczonych chlorambucylem z obinutuzumabem.

Bezpieczeństwo i skuteczność u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL lub SLL oceniano następnie w randomizowanym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy 3 (E1912) produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem (IR) w stosunku do standardowej chemioimmunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem i rytuksymabem (FCR). Badaniami objęto wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL lub SLL, którzy mieli 70 lat lub mniej. Pacjenci z del17p nie byli włączani do badania. Pacjenci (n=529) zostali zrandomizowani w proporcji 2:1, w celu otrzymywania IR lub FCR. Produkt leczniczy IMBRUVICA podawano w dawce 420 mg na dobę do momentu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Fludarabinę podawano w dawce 25 mg/m^2 pc., a cyklofosfamid w dawce 250 mg/m^2 pc., obydwa w dniach 1., 2., jak i 3. w cyklach od 1. do 6. Rytuksymab wdrożono w cyklu 2 w ramieniu IR i w cyklu 1. w ramieniu FCR i podawano go w dawce 50 mg/m^2 pc. w 1. dniu pierwszego cyklu, 325 mg/m^2 pc. w 2. dniu pierwszego cyklu i 500 mg/m^2 pc.w 1. dniu 5 kolejnych cykli, łącznie w 6 cyklach. Każdy cykl trwał 28 dni.

Mediana wieku wynosiła 58 lat (przedział, 28 do 70 lat), 67% stanowili mężczyźni, a w 90% byli rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli status wyjściowy sprawności ECOG wynoszący 0 lub 1 (98%) lub 2 (2%). W stanie wyjściowym 43% chorych miało Stopień III lub IV Rai, a 59% chorych miało CLL/SLL z czynnikami wysokiego ryzyka (mutacja TP53 [6%], del11q [22%] lub niezmutowany IGHV [53%]).

Po średnim czasie obserwacji w badaniu wynoszącym 37 miesięcy, wyniki skuteczności dla E1912 przedstawiono w tabeli 10. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS, oceniane zgodnie z kryteriami IWCLL, oraz OS przedstawiono odpowiednio, na wykresach 8 i 9.

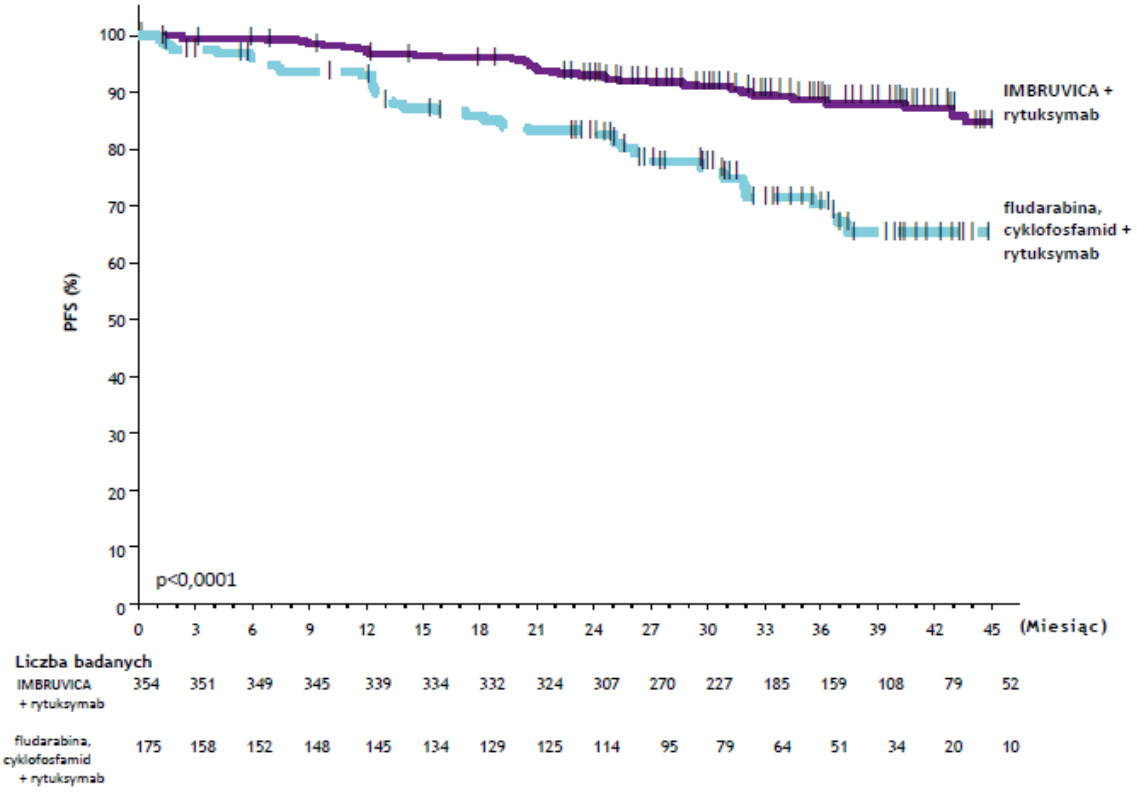
Tabela 10: Wyniki skuteczności w badaniu E1912

Punkt końcowy	**Ibrutynib+rytuksymab (IR) N=354**	**Fludarabina, cyklofosfamid i rytuksymab (FCR) N=175**
Przeżycie bez progresji		
Liczba zdarzeń (%)	41 (12)	44 (25)

Progresja choroby	39	38
Zgony	2	6
Mediana (95% CI), miesiące	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
Wartość p[a]	<0,0001	
Przeżycie całkowite		
Liczba zgonów (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
Wartość p[a]	0,0007	
Całkowity odsetek odpowiedzi[b] (%)	96,9	85,7

[a] Wartość-p pochodzi z niestratyfikowanego testu log-rank.
[b] W ocenie badacza.
HR = iloraz ryzyka; NE = brak możliwości oceny

Wykres 8: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu E1912



Efekt terapeutyczny ibrutynibu był spójny w całej populacji wysokiego ryzyka CLL/SLL (mutacja TP53, del11q lub niezmutowany IGHV), z PFS HR wynoszącym 0,23 [95% CI (0,13, 0,40)], p<0,0001, jak pokazano w tabeli 11. Trzyletnie szacunki wskaźnika PFS dla populacji wysokiego ryzyka CLL/SLL wyniosły, odpowiednio, 90,4% [95% CI (85,4, 93,7)] i 60,3% [95% CI (46,2, 71,8)] w ramionach IR i FCR.

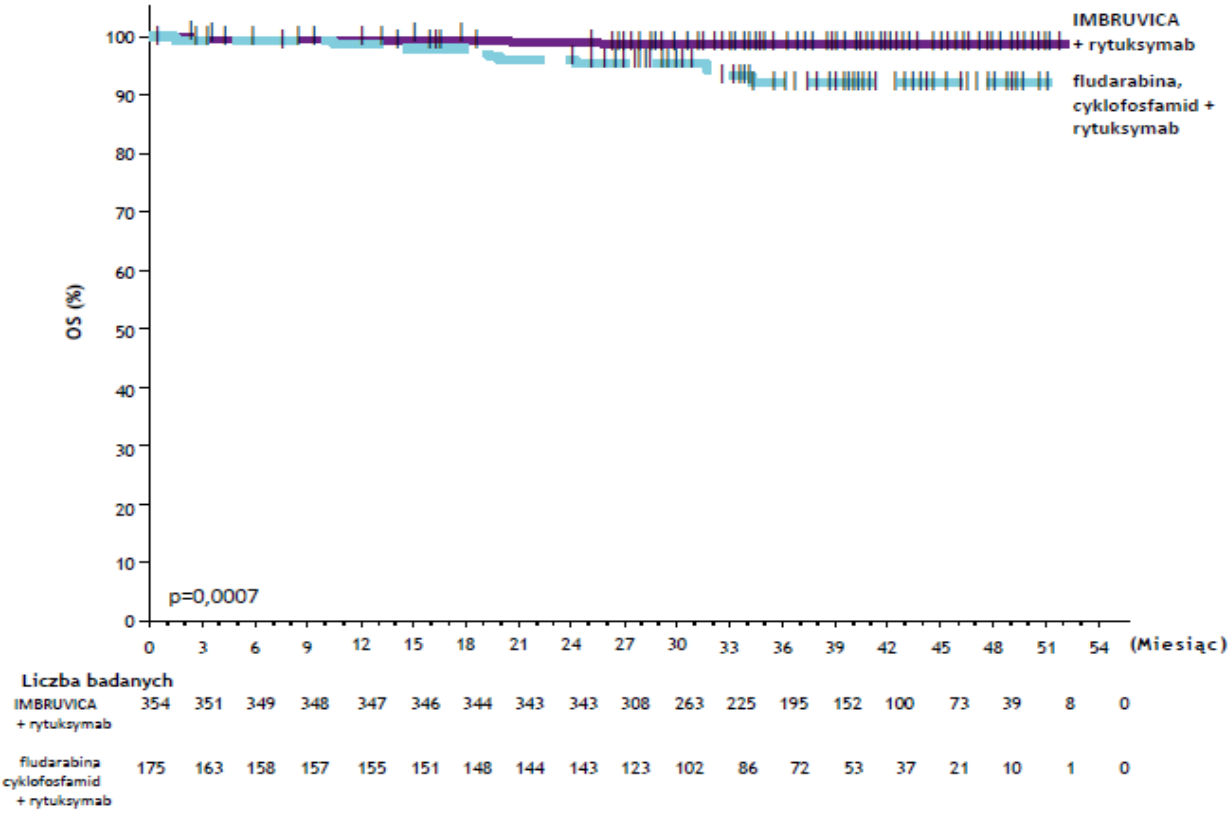
Tabela 11: Analiza podgrup PFS (badanie E1912)

	N	Iloraz ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	529	0,340	0,222; 0,522
Wysokie ryzyko (TP53/del11q/niezmutowany IGHV)			
Tak	313	0,231	0,132; 0,404
Nie	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Tak	117	0,199	0,088; 0,453
Nie	410	0,433	0,260; 0,722
Niezmutowany IGHV			
Tak	281	0,233	0,129; 0,421

Nie	112	0,741	0,276; 1,993
Masywna choroba (*bulky disease*)			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Stopień 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

Wskaźnik zagrożenia oparty na analizie niewarstwowej

Wykres 9: Krzywe Kaplana i Meiera OS (populacja ITT) w badaniu E1912



Terapia skojarzona o ustalonym czasie trwania

Bezpieczeństwo i skuteczność terapii o ustalonym czasie trwania z zastosowaniem produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem, w porównaniu z chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL, oceniano w randomizowanym, otwartym badaniu fazy 3. (CLL3011). Do badania włączono pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL w wieku 65 lat lub starszych oraz dorosłych pacjentów w wieku <65 lat z wynikiem w skali CIRS >6 lub CrCL ≥30 do <70 ml/min. Wykluczono pacjentów z del17p lub znanymi mutacjami TP53. Pacjenci (n=211) zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1, aby otrzymywać albo produkt IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem, albo chlorambucyl w skojarzeniu z obinutuzumabem. Pacjenci w ramieniu IMBRUVICA z wenetoklaksem otrzymywali sam produkt IMBRUVICA przez 3 cykle, a następnie produkt IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem przez 12 cykli (z uwzględnieniem 5-tygodniowego schematu dostosowania dawki). Każdy cykl trwał 28 dni. Produkt IMBRUVICA podawano w dawce 420 mg na dobę. Wenetoklaks podawano codziennie, rozpoczynając od dawki 20 mg przez 1 tydzień, a następnie przez 1 tydzień w kolejnych dawkach 50 mg, 100 mg i 200 mg, po czym podawano zalecaną dawkę dobową 400 mg. Pacjenci randomizowani do ramienia chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem otrzymywali leczenie przez 6 cykli. Obinutuzumab podawano w dawce 1000 mg w dniach 1., 8. i 15. w cyklu 1. W cyklach od 2. do 6. w dniu 1. podawano 1000 mg obinutuzumabu. Chlorambucyl podawano w dawce 0,5 mg/kg masy ciała w dniach 1. i 15. w cyklach od 1. do 6. Pacjenci z potwierdzoną progresją według kryteriów IWCLL, po zakończeniu

któregokolwiek ze schematów o ustalonym czasie trwania mogli być leczeni samym produktem IMBRUVICA.

Mediana wieku wynosiła 71 lat (zakres od 47 do 93 lat), 58% stanowili mężczyźni, a 96% było rasy kaukaskiej. U wszystkich pacjentów wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (35%), 1 (53%) lub 2 (12%). Na początku u 18 pacjentów stwierdzono CLL z del11q, a u 52% niezmutowany IGHV.

Przy wyjściowej ocenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza, u 25% pacjentów stwierdzono duże obciążenie nowotworem. Po 3 cyklach leczenia samym produktem IMBRUVICA u 2% pacjentów stwierdzono duże obciążenie nowotworem. Duże obciążenie nowotworem definiowano jako obecność dowolnego węzła chłonnego ≥10 cm lub dowolnego węzła chłonnego ≥5 cm i bezwzględnej liczby limfocytów $\geq 25 \times 10^9$/l.

W badaniu CLL3011, którego mediana czasu obserwacji wynosiła 28 miesięcy, wyniki skuteczności oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami IWCLL przedstawiono w tabeli 12, krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 10, a odsetek negatywnych wyników minimalnej choroby resztkowej (MRD) przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 12: Wyniki skuteczności w badaniu CLL3011

Punkt końcowy[a]	**IMBRUVICA + wenetoklaks N=106**	**Chlorambucyl + obinutuzumab N=105**
Przeżycie bez progresji		
Liczba zdarzeń (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediana (95% CI), miesiące	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
Wartość p[b]	<0,0001	
Odsetek pełnej odpowiedzi (%)[c]	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
Wartość p[d]	<0,0001	
Całkowity odsetek odpowiedzi (%)[e]	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[a] Na podstawie oceny IRC

[b] Wartość *p* pochodzi z niestratyfikowanego testu log-rank.

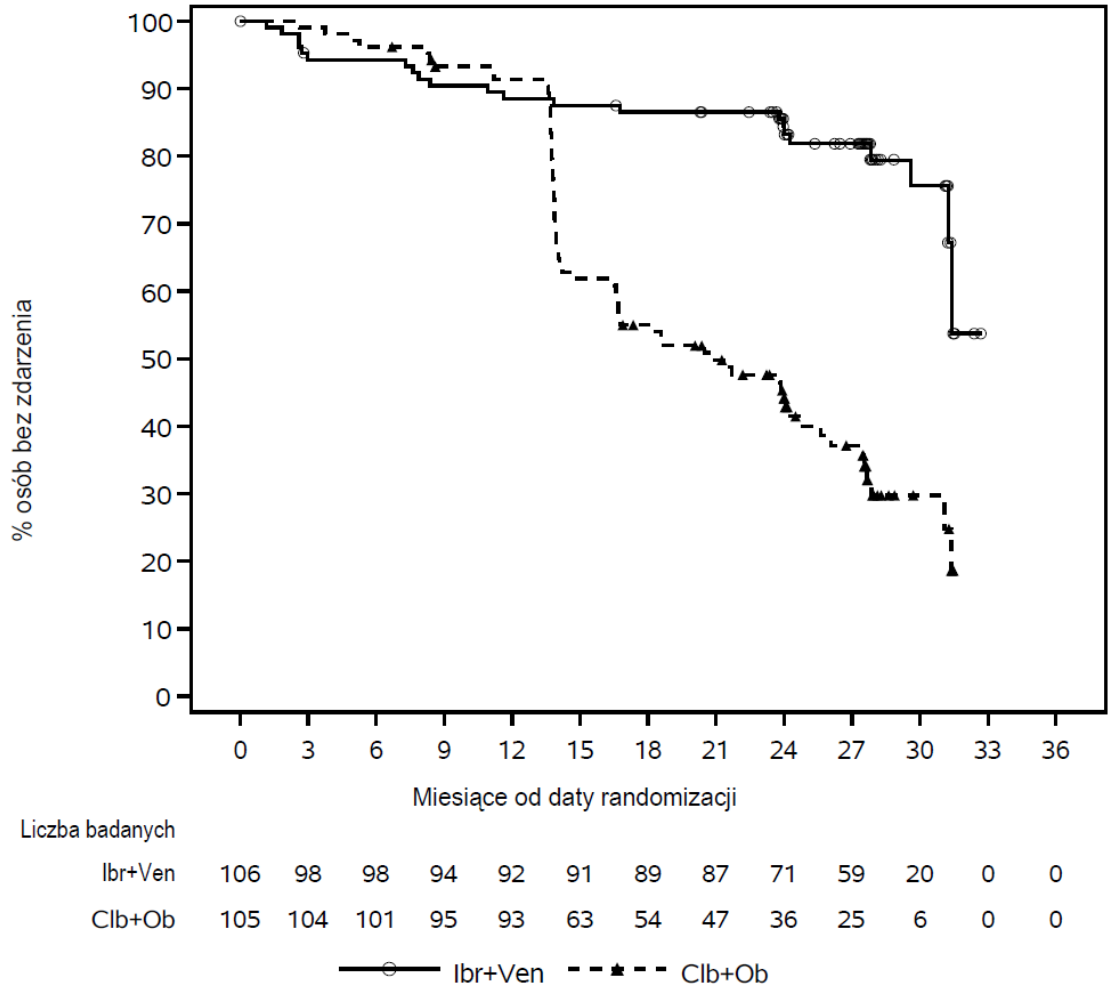
[c] Obejmuje 3 pacjentów w ramieniu IMBRUVICA + wenetoklaks, u których uzyskano całkowitą odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku (CRi)

[d] Wartość *p* pochodzi z testu chi-kwadrat Cochrana-Mantela-Haenszela.

[e] Całkowita odpowiedź = CR+CRi+nPR+PR

CR = pełna odpowiedź; CRi = całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku; HR = współczynnik ryzyka; NE = nie do oceny; nPR = częściowa odpowiedź węzłowa; PR = częściowa odpowiedź;

Wykres 10: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od progresji choroby (populacja ITT) u pacjentów z CLL w badaniu CLL3011



Efekt terapii produktem leczniczym IMBRUVICA w połączeniu z wenetoklaksem był spójny w całej populacji CLL wysokiego ryzyka (mutacja TP53, del11q lub niezmutowany IGHV), z PFS HR wynoszącym 0,23 [95% CI (0,13, 0,41)].

Dane dotyczące całkowitego przeżycia nie były wystarczające. Przy medianie obserwacji wynoszącej 28 miesięcy nie stwierdzono istotnej różnicy między ramionami leczenia, przy całkowitej liczbie 23 zgonów: 11 (10,4%) w ramieniu IMBRUVICA w połączeniu z wenetoklaksem i 12 (11,4%) w ramieniu chlorambucyl w połączeniu z obinutuzumabem z OS HR wynoszącym 1,048 [95% CI (0,454, 2,419)]. Po 6 miesiącach dodatkowej obserwacji odnotowano 11 (10,4%) i 16 (15,2%) zgonów, odpowiednio, w ramieniu IMBRUVICA z wenetoklaksem oraz w ramieniu chlorambucyl z obinutuzumabem, przy OS HR oszacowanym na 0,760 [95% CI (0,352, 1,642)].

Tabela 13: Odsetki ujemnych wyników minimalnej choroby resztkowej w badaniu CLL3011

	Analiza NGS[a]		**Cytometria przepływowa[b]**	
	IMBRUVICA + Wenetoklaks N=106	**Chlorambucyl + Obinutuzumab N=105**	**IMBRUVICA + Wenetoklaks N=106**	**Chlorambucyl + Obinutuzumab N=105**
Częstość ujemnego wyniku MRD				
Szpik kostny, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
Wartość p	<0,0001			
Krew obwodowa, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)

Odsetek ujemnych wyników MRD w ciągu trzech miesięcy po zakończeniu leczenia				
Szpik kostny, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Krew obwodowa, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

Wartości *p* pochodzą z testu chi-kwadrat Cochrana-Mantela-Haenszela. Wartość p dla odsetka ujemnych wyników MRD w szpiku kostnym w badaniu NGS była podstawową analizą MRD.

[a] Na podstawie wartości progowej 10^{-4} przy użyciu testu sekwencjonowania nowej generacji (clonoSEQ).

[b] MRD oceniano za pomocą cytometrii przepływowej krwi obwodowej lub szpiku kostnego w laboratorium centralnym. Za wynik ujemny uznano obecność <1 komórki CLL na 10 000 leukocytów ($<1\times10^{4}$).

CI = przedział ufności; NGS = sekwencjonowanie następnej generacji

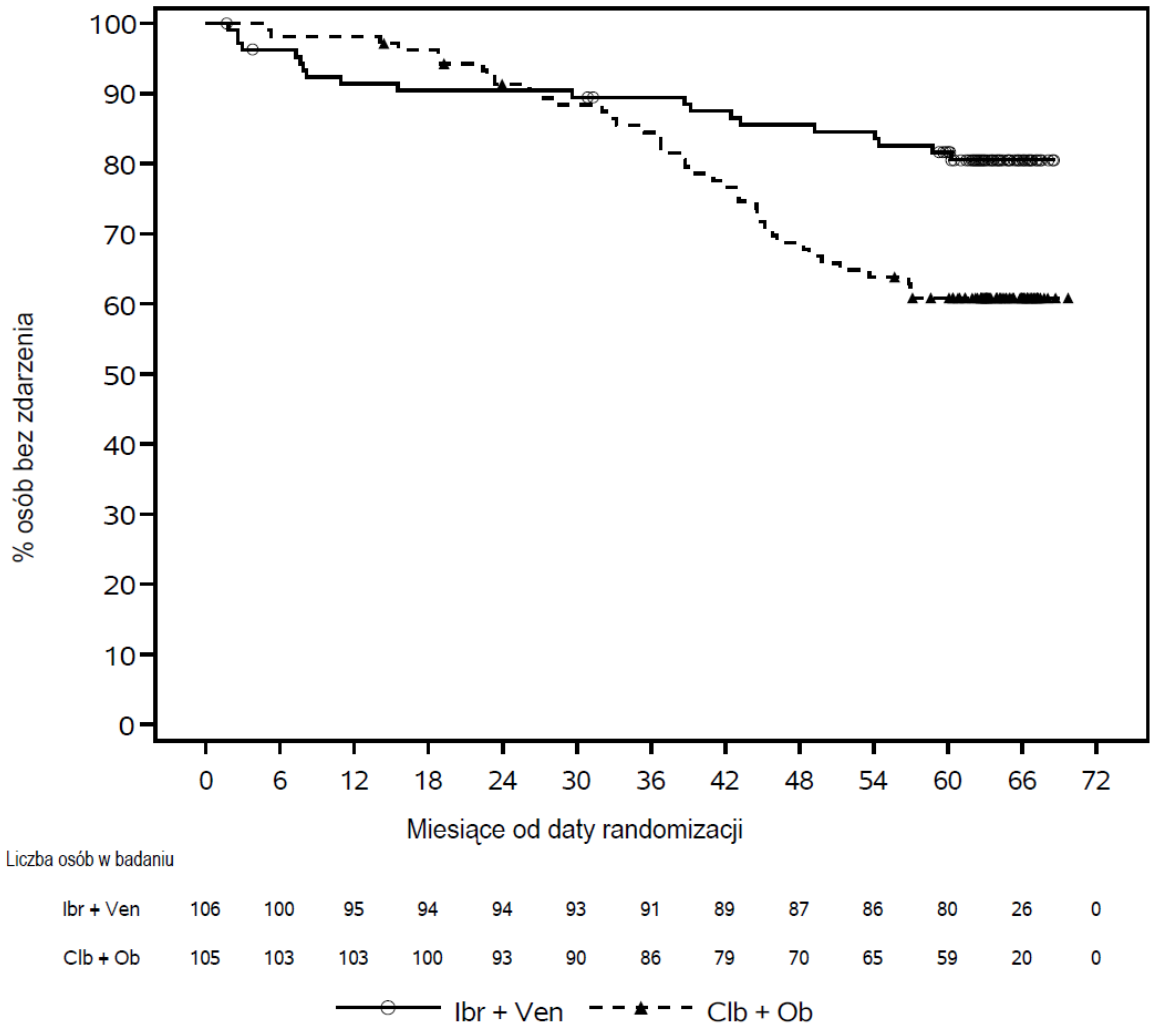
Dwanaście miesięcy po zakończeniu leczenia odsetek ujemnych wyników MRD we krwi obwodowej u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA w połączeniu z wenetoklaksem wynosił 49,1% (52/106) przy zastosowaniu metody oznaczania NGS i 54,7% (58/106) przy zastosowaniu cytometrii przepływowej, a w analogicznym okresie u pacjentów leczonych chlorambucylem w połączeniu z obinutuzumabem wynosił 12,4% (13/105) przy zastosowaniu metody oznaczania NGS i 16,2% (17/105) przy zastosowaniu cytometrii przepływowej.

Zgłaszano TLS u 6 pacjentów leczonych chlorambucylem w skojarzeniu z obinutuzumabem, natomiast nie zgłaszano TLS w przypadku stosowania produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Mediana czasu obserwacji 64 miesiące
Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 64,0 miesiące w badaniu CLL3011, u pacjentów w ramieniu IMBRUVICA zaobserwowano 73% zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby w ocenie badacza. Współczynnik ryzyka PFS wynosił 0,267 [95% CI (0,182, 0,393), nominalne p<0,0001, bez kontroli błędu typu 1]. Odnotowano 20 (18,9%) zgonów w ramieniu IMBRUVICA z wenetoklaksem i 40 (38,1%) w ramieniu chlorambucylu z obinutuzumabem, co odpowiada HR wynoszącemu 0,462 (95% CI: 0,269, 0,791, nominalne p=0,0039, bez kontroli błędu typu 1). Mediana czasu do kolejnego leczenia nie została osiągnięta dla ramienia IMBRUVICA z wenetoklaksem i wynosiła 65 miesięcy dla ramienia chlorambucyl z obinutuzumabem (HR=0,233; 95% CI: 0,130, 0,416), przy czym 15,1% pacjentów w ramieniu IMBRUVICA z wenetoklaksem i 43,8% pacjentów w ramieniu chlorambucyl z obinutuzumabem rozpoczęło kolejne leczenie przeciwnowotworowe.

Krzywą Kaplana-Meiera dla OS przedstawiono na wykresie 11.

Wykres 11: Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego (populacja ITT) u pacjentów z CLL/SLL w badaniu CLL3011 z 64-miesięczną obserwacją



Bezpieczeństwo i skuteczność terapii produktem IMBRUVICA o ustalonym czasie trwania w skojarzeniu z wenetoklaksem u pacjentów z wcześniej nieleczoną CLL były dalej oceniane w badaniu kohortowym fazy 2, wieloośrodkowym, obejmującym 2 kohorty (PCYC-1142-CA). Do badania włączono wcześniej nieleczonych pacjentów z CLL w wieku 70 lat lub młodszych. Do badania włączono 323 pacjentów, z których 159 zostało zakwalifikowanych do terapii o ustalonym czasie trwania, składającej się z 3 cykli podawania samego produktu IMBRUVICA, a następnie produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem przez 12 cykli (w tym 5-tygodniowy schemat dostosowania dawki). Każdy cykl trwał 28 dni. Produkt IMBRUVICA podawano w dawce 420 mg na dobę. Wenetoklaks podawano codziennie, rozpoczynając od dawki 20 mg przez 1 tydzień, a następnie przez 1 tydzień w kolejnych dawkach 50 mg, 100 mg i 200 mg, po czym stosowano zalecaną dawkę dobową 400 mg. Pacjenci z potwierdzoną progresją według kryteriów IWCLL, po zakończeniu schematu o ustalonym czasie trwania mogli być ponownie leczeni samym produktem IMBRUVICA.

Mediana wieku wynosiła 60 lat (zakres od 33 do 71 lat), 67% stanowili mężczyźni, a 92% było rasy kaukaskiej. U wszystkich pacjentów wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynosił 0 (69%) lub 1 (31%). Na początku u 13% pacjentów stwierdzono del 17p, u 18% del 11q, u 17% mutację del 17p/TP53, u 56% niezmutowany IGHV, a u 19% złożony kariotyp. Przy wyjściowej ocenie ryzyka wystąpienia zespołu rozpadu guza u 21% pacjentów stwierdzono duże obciążenie nowotworem.

Po 3 cyklach leczenia samym produktem IMBRUVICA u1% pacjentów stwierdzono duże obciążenie nowotworem. Duże obciążenie nowotworem definiowano jako obecność dowolnego węzła chłonnego ≥10 cm lub dowolnego węzła chłonnego ≥5 cm i bezwzględnej liczby limfocytów $\geq 25 \times 10^9$/l.

Przy medianie czasu obserwacji w badaniu, wynoszącej 28 miesięcy, wyniki skuteczności dla PCYC-1142-CA oceniane przez IRC zgodnie z kryteriami IWCLL, przedstawiono w tabeli 14, a wskaźniki negatywnego wyniku minimalnej choroby resztkowej (MRD) przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 14: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC 1142-CA (kohorta o ustalonym czasie trwania)

Punkt końcowy[a]	**IMBRUVICA + wenetoklaks**	
	Bez Del 17p (N=136)	**Wszyscy (N=159)**
Odsetek pełnej odpowiedzi, n (%)[b]	130 (95.6)	153 (96.2)
95% CI (%)	(92.1, 99.0)	(93.3, 99.2)
Całkowity odsetek odpowiedzi, n (%)[c]	83 (61.0)	95 (59.7)
95% CI (%)	(52.8, 69.2)	(52.1, 67.4)
Mediana czasu trwania CR, miesiące (zakres)[d]	NE (0.03+, 24.9+)	NE (0.03+, 24.9+)

[a] Na podstawie oceny IRC

[b] Całkowita odpowiedź = CR+CRi+nPR+PR

[c] Obejmuje 3 pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku (CRi)

[d] Znak "+" oznacza obserwację cenzurowaną.

CR = pełna odpowiedź; CRi = całkowita odpowiedź z niepełną regeneracją szpiku; nPR częściowa odpowiedź węzłowa; PR= odpowiedź częściowa; NE = nie do oceny

Tabela 15: Odsetki ujemnych wyników minimalnej choroby resztkowej w badaniu PCYC-1142-CA (kohorta o ustalonym czasie trwania)

Punkt końcowy	**IMBRUVICA + Wenetoklaks**	
	Bez Del 17p (N=136)	**Wszyscy (N=159)**
Częstość ujemnego wyniku MRD		
Szpik kostny, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Krew obwodowa, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Odsetek ujemnych wyników MRD w ciągu trzech miesięcy po zakończeniu leczenia		
Szpik kostny, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Krew obwodowa, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD oceniano za pomocą cytometrii przepływowej krwi obwodowej lub szpiku kostnego w laboratorium centralnym. Za wynik ujemny uznano obecność <1 komórki CLL na 10 000 leukocytów ($<1 \times 10^4$).

CI = przedział ufności

U pacjentów z mutacją del 17p/TP53 (n=27) w badaniu PCYC-1142-CA ogólny odsetek odpowiedzi na podstawie oceny IRC wyniósł 96,3%; odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 55,6%, a mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres od 4,3 do 22,6 miesiąca). Odsetek negatywnych wyników MRD u pacjentów z mutacją del 17p/TP53, 3 miesiące po zakończeniu leczenia, w szpiku kostnym i krwi obwodowej wynosił, odpowiednio, 40,7% i 59,3%.

Nie odnotowano TLS u pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA w skojarzeniu z wenetoklaksem.

Pacjenci z CLL, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie
Monoterapia
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z CLL oceniano w jednym niekontrolowanym i jednym randomizowanym kontrolowanym badaniu. Otwarte, wieloośrodkowe badanie (PCYC-1102-CA) objęło 51 pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL, którzy otrzymywali dawkę 420 mg raz na dobę. Produkt IMBRUVICA podawano do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku wyniosła 68 lat (zakres od 37 do 82 lat), mediana czasu od rozpoznania - 80 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii - 4 (zakres od 1 do 12 terapii), w tym 92,2% z wcześniejszymi analogami nukleozydów, 98,0% z rytuksymabem, 86,3% z lekiem alkilującym, 39,2% z bendamustyną i 19,6% z ofatumumabem. W punkcie wyjściowym 39,2% pacjentów miało stopień IV Rai, 45,1% miało "*bulky disease*" (≥ 5 cm), 35,3% miało delecję 17p, a 31,4% miało delecję 11q.

ORR był oceniany przez badaczy i IRC wg kryteriów IWCLL 2008. Po czasie obserwacji z medianą, wynoszącą do 16,4 miesięcy, ORR w ocenie IRC dla 51 pacjentów z nawrotami lub lekoopornością wyniósł 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), z czego wszystkie odpowiedzi były częściowe (PR). ORR, w tym z PR z limfocytozą, wyniósł 70,6%. Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1,9 miesięcy. DOR mieścił się w zakresie od 3,9 do 24,2+ miesięcy. Nie osiągnięto mediany DOR.

U pacjentów z nawracającą i lekooporną CLL przeprowadzono randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy 3, porównujące produkt leczniczy IMBRUVICA z ofatumumabem (PCYC-1112-CA). Pacjentów (n = 391) przydzielono losowo w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg na dobę do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności, lub ofatumumab do 12 dawek (300/2000 mg). 57 pacjentów przydzielonych losowo do grupy ofatumumabu zostało, po wystąpieniu progresji, krzyżowo przestawionych na produkt IMBRUVICA. Mediana wieku wyniosła 67 lat (zakres od 30 do 88 lat), 68% było mężczyzn, a 90% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 91 miesięcy, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 13 terapii). Na początku badania 58% pacjentów miało co najmniej jeden guz ≥5 cm. Odsetek 32% pacjentów miało delecję 17p (50% pacjentów z mutacją 17p/TP53), 24% miało delecję 11q, a 47% pacjentów miało niezmutowany IGHV.

Przeżycie bez progresji (PFS), oceniane przez IRC zgodne z kryteriami IWCLL, wykazało 78% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. Analiza OS wykazała 57% statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów w grupie otrzymującej produkt IMBRUVICA. W tabeli 16 przedstawiono wyniki skuteczności z badania PCYC-1112-CA.

Tabela 16: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie PCYC-1112-CA)

Punkt końcowy	**IMBRUVICA N = 195**	**Ofatumumab N = 196**
Mediana PFS	Nie osiągnięto	8,1 miesięcy
	HR = 0,215 [95% CI: 0.146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [95% CI: 0.238; 0,789][b] HR = 0,387 [95% CI: 0.216 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR w tym PR z limfocytozą[d] (%)	62,6	4,1

HR = iloraz ryzyka; CI = przedział ufności; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji; PR = odpowiedź częściowa

[a] Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach. p < 0,005 dla OS.

[b] Pacjenci losowo przydzieleni do grupy ofatumumab byli w miarę możliwości oceniani, gdy rozpoczynali terapię produktem IMBRUVICA.

[c] Analiza czułości, w której przestawiani pacjenci z ofatumumabu nie byli oceniani w dniu pierwszej dawki produktu IMBRUVICA.

[d] Wg IRC. Konieczne powtórne wykonanie TK by potwierdzić odpowiedź.

[e] Wszyscy z uzyskaną PR; p <0,0001 dla ORR.

Mediana czasu obserwacji w badaniu = 9 miesięcy

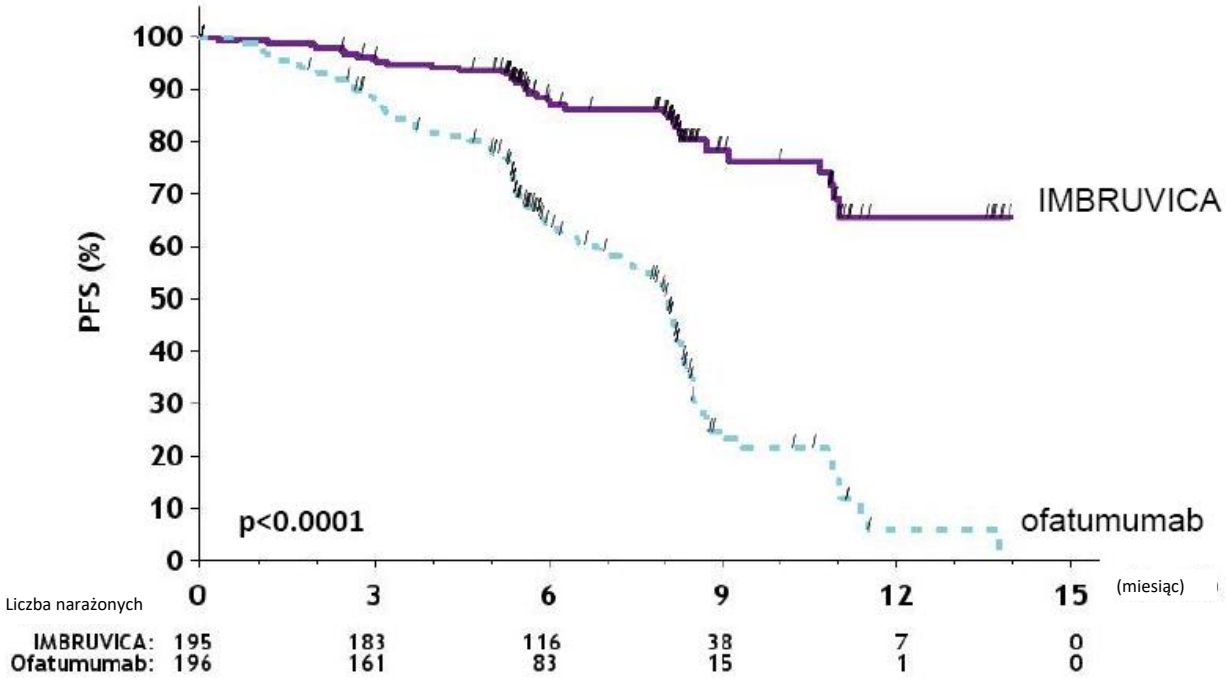
Skuteczność była podobna we wszystkich badanych podgrupach, w tym u pacjentów z i bez delecji 17p, wcześniej określonego czynnika stratyfikacyjnego (tabela 17).

Tabela 17: Analiza PFS w podgrupach (Badanie PCYC-1112-CA)

	N	Współczynnik ryzyka	95% CI
Wszyscy badani	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Tak	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nie	264	0,194	(0,117; 0,323)
Nawrót choroby po stosowaniu analogów puryny			
Tak	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nie	216	0,242	(0,145; 0,404)
Wiek			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Liczba wcześniejszych cykli			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
"Bulky disease"			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)
Współczynnik ryzyka oparty na niestratyfikowanej analizie.			

Na wykresie 12 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla PFS.

Wykres 12: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112-CA

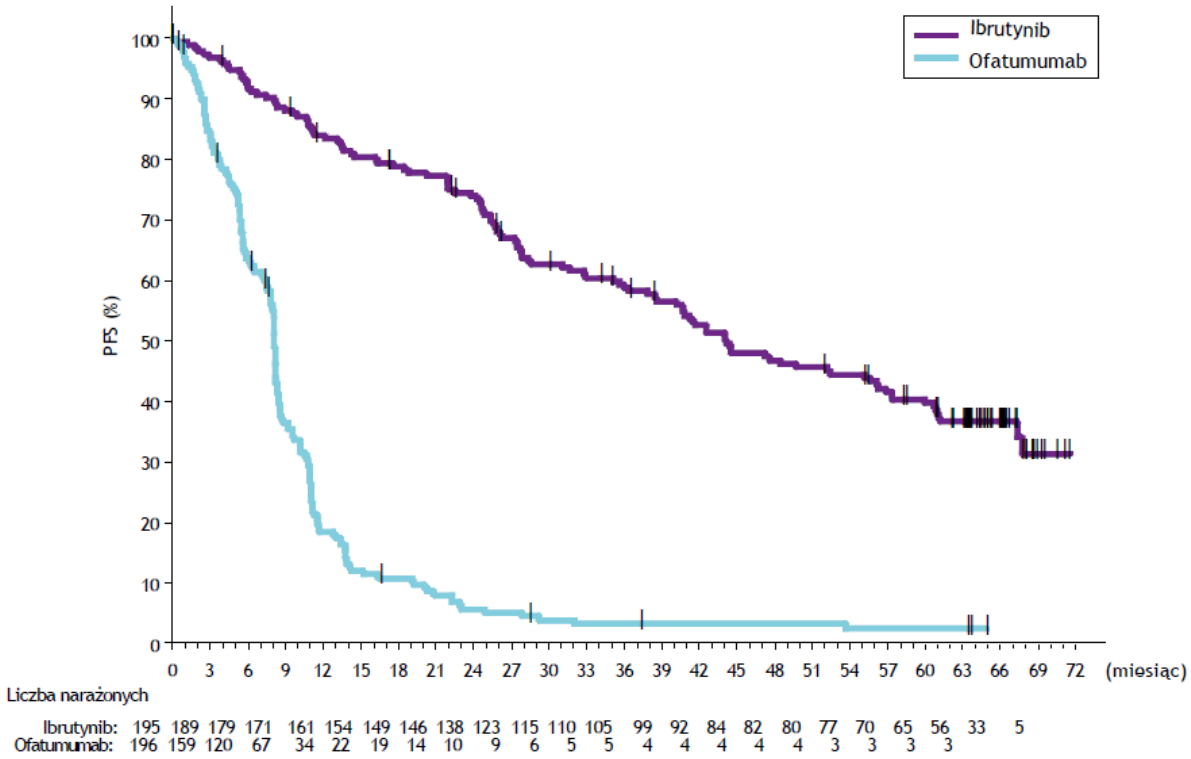


Końcowa analiza po 65 miesiącach obserwacji
Przy medianie czasu obserwacji 65 miesięcy w badaniu PCYC-1112-CA, u pacjentów w ramieniu IMBRUVICA stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji o 85% w ocenie badacza. Mediana PFS w ocenie badacza według kryteriów IWCLL wynosiła 44,1 miesięcy [95% CI (38,47, 56,18)] w ramieniu IMBRUVICA i 8,1 miesięcy [95% CI (7,79, 8,25)], odpowiednio w grupie ofatumumabu; HR = 0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Na wykresie 13 przedstawiono zaktualizowane krzywe Kaplana-Meiera dla PFS. Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR), oceniany przez badacza w ramieniu IMBRUVICA, wynosił 87,7%, w porównaniu z 22,4% w grupie ofatumumabu. W czasie

końcowej analizy 133 (67,9%) z 196 pacjentów pierwotnie przydzielonych losowo do grupy leczonej ofatumumabem przeszło na leczenie ibrutynibem. Mediana ocenianego przez badacza PFS2 (czas od randomizacji do zdarzenia PFS po pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej) zgodnie z kryteriami IWCLL wyniosła 65,4 miesięcy [95% CI (51,61, nie można oszacować)] w ramieniu IMBRUVICA i 38,5 miesięcy [95% CI (19.98, 47.24)], odpowiednio, w ramieniu ofatumumabu; HR = 0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. Mediana OS wyniosła 67,7 miesięcy [95% CI (61,0, nie można oszacować)] w ramieniu IMBRUVICA.

Wyniki leczenia ibrutynibem w badaniu PCYC-1112-CA były spójne u pacjentów wysokiego ryzyka z delecją mutacji 17p/TP53, delecją 11q i (lub) niezmutowanym IGHV.

Wykres 13: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1112-CA z końcowej analizy z obserwacji 65 miesięcy



Terapia skojarzona

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA u pacjentów z wcześniej leczoną CLL oceniano dalej w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem produktu IMBRUVICA, w skojarzeniu z BR w porównaniu z placebo + BR (badanie CLL3001). Pacjentów (n = 578) przydzielono losowo w proporcji 1:1 do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA w dawce 420 mg raz na dobę lub placebo w skojarzeniu z BR. Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Wszyscy pacjenci otrzymywali BR przez maksymalnie sześć 28-dniowych cykli. Bendamustynę w dawce 70 mg/m^2 pc. podawano we wlewie dożylnym przez 30 minut w cyklu 1 w dniach 2. i 3., a w cyklach 2-6 w dniach 1. i 2. przez maksymalnie 6 cykli. Rytuksymab podawano w dawce 375 mg/m^2 pc. w pierwszym cyklu w dniu 1. i w dawce 500 mg/m^2 pc. w cyklach od 2 do 6, w dniu 1. Dziewięćdziesięciu (90) pacjentów przydzielono losowo do grup krzyżowych otrzymujących placebo + BR lub produkt leczniczy IMBRUVICA po potwierdzonej przez IRC progresji. Mediana wieku wyniosła 64 lata (zakres 31 do 86 lat), 66% było mężczyzn, a 91% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 6 lat, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania 56% pacjentów miało co najmniej jeden guz ≥ 5 cm. 26% pacjentów miało delecję 11q.

Przeżycie bez progresji (PFS) było oceniane przez IRC zgodne z kryteriami IWCLL. W tabeli 18 przedstawiono wyniki skuteczności z badania CLL3001.

Tabela 18: Wyniki skuteczności u pacjentów z CLL (badanie CLL3001)

Punkt końcowy	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS[a]		
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95% CI: 0,150; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [95% CI: 0,385; 1,024]	

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; ORR = całkowity odsetek odpowiedzi; OS = całkowite przeżycie; PFS = przeżycie bez progresji

[a] Ocenione przez IRC.

[b] Ocenione przez IRC, ORR (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa z niepełną regeneracją szpiku, guzkowa odpowiedź na leczenie, odpowiedź częściowa).

[c] Mediany OS nie osiągnięto w obu grupach.

WM

Monoterapia

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego IMBRUVICA u pacjentów z WM (chłoniak limfoplazmocytowy wydzielający IgM) oceniano w otwartym wieloośrodkowym jednoramiennym badaniu, u 63 wcześniej leczonych pacjentów. Mediana wieku wyniosła 63 lata (zakres: 44 do 86 lat), 76% było mężczyzn, a 95% było rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1. Mediana czasu od rozpoznania wyniosła 74 miesiące, a mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 11 terapii). Na początku badania mediana stężenia IgM wynosiła 3,5 g/dl, a 60% pacjentów miało niedokrwistość (stężenie hemoglobiny ≤11 g/dl lub 6,8 mmol/l).

Produkt IMBRUVICA podawano doustnie w dawce 420 mg raz na dobę aż do progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu był ORR oceniany przez badacza. ORR i DOR oceniano z zastosowaniem kryteriów przyjętych na Trzecich Międzynarodowych Warsztatach Poświęconych Makroglobulinemii Waldenström'a. W tabeli 19 pokazano reakcję na podanie produktu IMBRUVICA.

Tabela 19: ORR i DOR u pacjentów z WM

	Suma (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediana DOR miesiące (zakres)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; NR = nie osiągnięto; MR = słaba odpowiedź; PR = odpowiedź częściowa; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa; ORR = MR+PR+VGPR
Mediana czasu obserwacji w badaniu = 14,8 miesięcy

Mediana czasu do odpowiedzi wyniosła 1 miesiąc (zakres: 0,7-13,4 miesięcy).
Wyniki skuteczności oceniła również IRC wykazując ORR = 83%, VGPR = 11% i PR = 51%.

Terapia skojarzona

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu IMBRUVICA w WM były dalej oceniane u pacjentów z wcześniej nieleczoną lub wcześniej leczoną WM, w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy 3 produktu IMBRUVICA w skojarzeniu z rytuksymabem, w porównaniu z placebo w skojarzeniu z rytuksymabem (PCYC-1127-CA). Pacjentów (n=150) randomizowano w proporcji 1:1, do grup otrzymujących produkt IMBRUVICA 420 mg na dobę lub placebo w skojarzeniu z rytuksymabem, do momentu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Rytuksymab podawano co tydzień w dawce 375 mg/m^2 przez 4 kolejne tygodnie (1-4 tygodnie), a następnie drugi cykl podawania rytuksymabu co tydzień przez 4 kolejne tygodnie (tygodnie 17-20).

Mediana wieku wynosiła 69 lat (zakres od 36 do 89 lat), 66% stanowili mężczyźni, a 79% było rasy białej. Dziewięćdziesiąt trzy procent pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG równy 0 lub 1, a 7% pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG 2. Czterdzieści pięć procent pacjentów nie było wcześniej leczonych, a 55% pacjentów było wcześniej leczonych. Mediana czasu od rozpoznania wynosiła 52,6 miesięcy (pacjenci wcześniej nieleczeni = 6,5 miesięcy, a wcześniej leczeni = 94,3 miesiące). Wśród wcześniej leczonych pacjentów mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 2 (zakres od 1 do 6 terapii). Na początku badania mediana wartości IgM w surowicy wynosiła 3,2 g/dl (zakres 0,6 do 8,3 g/dl), 63% pacjentów miało niedokrwistość (hemoglobina ≤11 g/dl lub 6,8 mmol/l), a mutacje MYD88 L265P występowały u 77% pacjentów, nieobecne były u 13% pacjentów, a 9% pacjentów nie podlegało ocenie pod kątem statusu mutacji.

W analizie pierwotnej, przy medianie czasu obserwacji 26,5 miesięcy, iloraz ryzyka PFS oceniony przez IRC, wynosił 0,20 [95% CI (0,11, 0,38)]. Współczynniki ryzyka PFS dla pacjentów uprzednio nieleczonych, wcześniej leczonych pacjentów i pacjentów z mutacjami MYD88 L265P lub bez nich, były zgodne ze współczynnikiem ryzyka PFS dla populacji ITT.

Reakcje związane z infuzją stopnia 3 lub 4 stwierdzano u 1% pacjentów leczonych produktem IMBRUVICA + rytuksymab i 16% pacjentów leczonych placebo + rytuksymab.

Nasilenie guza w postaci zwiększenia IgM wystąpiło u 8,0% pacjentów w ramieniu IMBRUVICA + rytuksymab i 46,7% pacjentów w ramieniu placebo + rytuksymab.

Analiza końcowa po 63 miesiącach obserwacji
Po całkowitym, trwającym 63 miesiące, czasie obserwacji, wyniki skuteczności ocenione przez IRC w czasie ostatecznej analizy badania PCYC-1127-CA przedstawiono w tabeli 20, a krzywe Kaplana-Meiera dla PFS przedstawiono na wykresie 14. Iloraz ryzyka PFS dla pacjentów rozpoczynających leczenie (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) i pacjentów wcześniej leczonych (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) był zgodny z ilorazem ryzyka PFS dla populacji ITT.

Tabela 20: Wyniki skuteczności w badaniu PCYC-1127-CA (analiza końcowa*)

Punkt końcowy	**IMBRUVICA+R N=75**	**Placebo+R N=75**
Przeżycie wolne od progresji[a,b]		
Liczba zdarzeń (%)	22 (29)	50 (67)
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,20 (0,15; 0,42)	
Wartość-p	<0,0001	
Czas do następnej terapii		
Mediana (95% CI), miesiące	Nie osiągnięto	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najlepsza całkowita odpowiedź (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Całkowity odsetek odpowiedzi[c] (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Średni czas trwania całkowitej odpowiedzi, miesiące (zakres)	Nie osiągnięto (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Odsetek odpowiedzi (CR, VGPR, PR)[c,d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Średni czas trwania odpowiedzi, miesiące (zakres)	Nie osiągnięto (1,9+; 58,9+)	Nie osiągnięto (4,6; 49,7+)

Stopień trwałej poprawy hemoglobiny[c,e] (%)	77,3	42,7

CI = przedział ufności; CR = pełna odpowiedź; HR = współczynnik ryzyka; MR = niewielka odpowiedź; PR = częściowa odpowiedź; R = rytuksymab; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa

* Mediana czasu obserwacji w badaniu = 49,7 miesięcy.

[a] Ocena IRC.

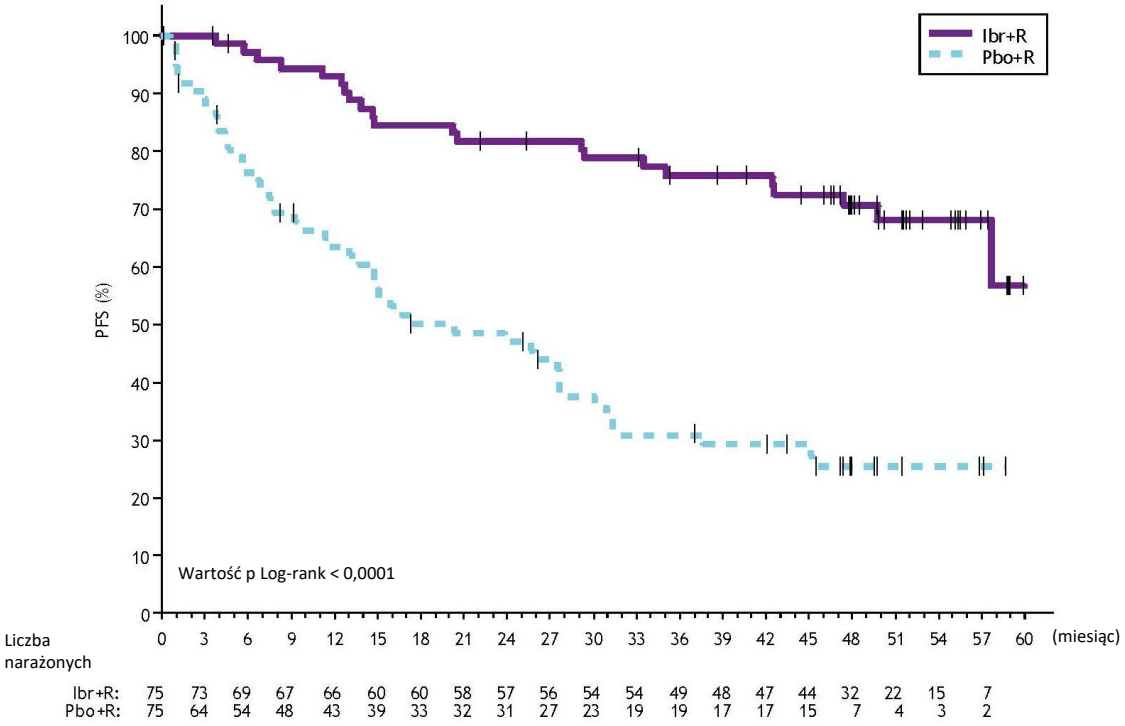
[b] Szacunkowe 4-letnie PFS wynosiło 70,6% [95% CI (58,1, 80,0)] w ramieniu IMBRUVICA + R w porównaniu z 25,3% [95% CI (15,3, 36,6)] w ramieniu placebo + R.

[c] Wartość p związana ze wskaźnikiem odpowiedzi wynosiła <0,0001.

[d] Odsetek odpowiedzi wynosił 76% vs 41% u pacjentów rozpoczynających leczenie oraz 76% vs 22% u pacjentów leczonych wcześniej, odpowiednio, w ramieniu IMBRUVICA + R vs placebo + R.

[e] Zdefiniowana jako zwiększenie o ≥2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej, niezależnie od wartości wyjściowej, lub zwiększenie do >11 g/dl z poprawą ≥0,5 g/dl, jeśli wartość wyjściowa wynosiła ≤11 g/dl

Wykres 14: Krzywe Kaplana-Meiera PFS (populacja ITT) w badaniu PCYC-1127-CA (analiza końcowa)



Badanie PCYC-1127-CA miało oddzielne ramię monoterapii obejmujące 31 pacjentów z uprzednio leczoną WM, którzy nie przeszli wcześniej terapii zawierającej rytuksymab i otrzymali produkt IMBRUVICA w monoterapii. Mediana wieku wynosiła 67 lat (zakres od 47 do 90 lat). Osiemdziesiąt jeden procent pacjentów miało wyjściowy stan sprawności ECOG równy 0 lub 1, a 19% miało wyjściowy status sprawności ECOG równy 2. Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 4 (zakres, od 1 do 7 terapii). Po całkowitym, trwającym 61 miesięcy, czasie obserwacji, odsetek odpowiedzi na leczenie w ramieniu monoterapii w badaniu PCYC-1127-CA według oceny IRC wyniósł 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 33 miesiące (zakres od 2,4 do 60,2+ miesięcy). Ogólny odsetek odpowiedzi wg IRC, zaobserwowany w ramieniu monoterapii, wyniósł 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 39 miesięcy (zakres od 2,07 do 60,2+ miesięcy).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę produktu IMBRUVICA u dzieci i młodzieży z nawrotowym lub opornym na leczenie, dojrzałym chłoniakiem nieziarniczym z komórek B oceniano w dwuczęściowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu 3. fazy (LYM3003), w którym produkt leczniczy IMBRUVICA podawano w skojarzeniu ze schematem zawierającym rytuksymab, ifosfamid, karboplatynę, etopozyd i deksametazon (RICE) lub schematem zawierającym

rytuksymab, winkrystynę, ifosfamid, karboplatynę, idarubicynę i deksametazon (RVICI) jako terapię podstawową.

W części 1. badania (21 pacjentów w wieku od 3 do 17 lat) oceniano dawkę, która będzie stosowana w części 2. (51 pacjentów w wieku od 3 do 19 lat) (patrz punkt 5.2).

W części 2. pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do otrzymywania produktu leczniczego IMBRUVICA w dawce 440 mg/m^2 na dobę (wiek poniżej 12 lat) lub 329 mg/m^2 (wiek 12 lat i starsi) z terapią podstawową lub samej terapii podstawowej do czasu zakończenia 3 cykli leczenia, przeszczepienia, progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim jest przewaga przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), nie został osiągnięty, co sugeruje brak dodatkowych korzyści z dodania ibrutynibu do RICE lub RVICI (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ibrutynib jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym z medianą T_{max} wynoszącą od 1 do 2 godzin. Całkowita biodostępność na czczo (n = 8) wynosiła 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) i zwiększała się dwukrotnie przy podawaniu z posiłkiem. Farmakokinetyka ibrutynibu nie różniła się istotnie u pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi komórek B. Ekspozycja na ibrutynib zwiększa się do dawki 840 mg. AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów otrzymujących dawkę 560 mg wyniosło (średnia ± odchylenie standardowe) 953 ± 705 ng h/ml. Podawanie ibrutynibu na czczo skutkowało około 60% ekspozycją (AUC_{last}) w porównaniu z warunkami zarówno 30 minut przed, 30 minut po posiłku lub 2 godzinach po bogatym w tłuszcze śniadaniu.

Rozpuszczalność ibrutynibu jest zależna od pH, z mniejszą rozpuszczalnością w wyższym pH. U zdrowych osób, które przyjęły na czczo pojedynczą dawkę 560 mg ibrutynibu po przyjmowaniu 40 mg omeprazolu raz na dobę przez 5 dni w porównaniu do przyjmowania samego ibrutynibu średnie geometryczne proporcje (90% CI) wyniosły odpowiednio 83% (68-102%), 92% (78-110%) i 38% (26-53%) dla AUC_{0-24}, AUC_{last} i C_{max}.

Dystrybucja
Odwracalne wiązanie ibrutynibu z ludzkimi białkami osocza w warunkach *in vitro* wynosiło 97,3% bez zależności od stężenia w zakresie od 50 do 1000 ng/ml. Pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ($V_{d, ss}$/F) wyniosła około 10 000 l.

Metabolizm
Ibrutynib jest metabolizowany głównie przy udziale CYP3A4 do dihydrodiolu, metabolitu, który ma o około 15 razy słabsze działanie hamujące BTK niż ibrutynib. Udział CYP2D6 w metabolizmie ibrutynibu jest minimalny.

Dlatego nie są konieczne środki ostrożności u pacjentów z różnymi genotypami CYP2D6.

Eliminacja
Pozorny klirens (CL/F) wynosi około 1000 l/h. Okres półtrwania ibrutynibu wynosi od 4 do 13 godzin.
Po pojedynczym doustnym podaniu radioaktywnie znakowanego [^{14}C]-ibrutynibu zdrowym osobom, około 90% promieniotwórczości zostało wydalone w ciągu 168 godzin, większość (80%) z kałem a < 10% z moczem. Niezmieniony ibrutynib stanowił około 1% radiologicznie znakowanych produktów wydalanych z kałem i był nieobecny w moczu.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka populacyjna wykazała, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od wieku.

Dzieci i młodzież
Dane farmakokinetyczne wskazują, że ekspozycja na ibrutynib u dzieci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem nieziarniczym z dojrzałych komórek B, w wieku 12 lat i starszych, otrzymujących dawkę dobową 329 mg/m^2 oraz w wieku od 3 lat do mniej niż 12 lat, otrzymujących dawkę dobową 440 mg/m^2, mieściła się na ogół w zakresie ekspozycji obserwowanych u dorosłych pacjentów, którym podawano dawkę dobową 560 mg.

Płeć
W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że klirens ibrutynibu z krążenia nie jest istotnie zależny od płci.

Rasa
Nie ma wystarczających danych by ocenić możliwy wpływ rasy na farmakokinetykę ibrutynibu.

Masa ciała
W populacyjnej analizie farmakokinetyki wykazano, że masa ciała (zakres: 41-146 kg; średnia [SD]: 83 [19 kg]) ma nieistotny wpływ na klirens ibrutynibu.

Zaburzenia czynności nerek
Ibrutynib ma niewielki klirens nerkowy; wydalanie metabolitów z moczem stanowi <10% dawki. Do chwili obecnej nie przeprowadzano badań u osób z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych od pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub dializowanych (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Ibrutynib jest metabolizowany w wątrobie. Przeprowadzono badanie, w którym pacjenci bez raka z zaburzeniami czynności wątroby otrzymywali na czczo pojedynczą dawkę 140 mg produktu leczniczego. Wpływ zaburzeń czynności wątroby różnił się znacząco u poszczególnych osób, lecz stwierdzono zwiększenie ekspozycji na ibrutynib (AUC_{last}) o średnio 2,7; 8,2 i 9,8 razy u pacjentów z odpowiednio łagodnymi (n = 6, klasa A wg Child-Pugh), umiarkowanymi (n = 10, klasa B wg Child-Pugh) i ciężkimi (n = 8, klasa C wg Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Wolna frakcja ibrutynibu w osoczu także zwiększała się z nasileniem zaburzeń odpowiednio o: 3,0; 3,8 i 4,8% u osób z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z 3,3% w dopasowanej grupie kontrolnej u zdrowych osób w tym badaniu. Odpowiadające zwiększenie ekspozycji ($AUC_{unbound,\ last}$) na niezwiązany ibrutynib szacuje się na 4,1-, 9,8-, 13-krotne u osób odpowiednio z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie z substratami/inhibitorami transportu
Badania *in vitro* wykazały, że ibrutynib nie jest substratem P-gp ani innych istotnych białek transportujących, z wyjątkiem OCT2. Metabolit dihydrodiol i inne metabolity są substratami P-gp. Ibrutynib jest inhibitorem P-gp i BCRP w warunkach *in vitro* (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach u szczurów i psów trwających 13 tygodni zaobserwowano następujące działania niepożądane. Ibrutynib indukował działania żołądkowo-jelitowe (rzadki stolec/biegunka i (lub) stan zapalny) oraz zmniejszenie liczby limfocytów u szczurów i psów. Największa dawka, po której nie obserwowano występowania działań niepożądanych (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę u obu gatunków. Na podstawie średniej ekspozycji (AUC) dla dawki klinicznej 560 mg/dobę, wskaźniki AUC były odpowiednio 2,6 i 21 razy większe dla NOAEL u samców i samic szczurów oraz 0,4 i 1,8 razy większe dla NOAEL u samców i samic psów. Najmniejsze dawki, po których obserwowano występowanie działań niepożądanych (ang. *Lowest Observed Effect Level*, LOEL) (60 mg/kg mc./dobę) były u psów 3,6-razy (samce) i 2,3-razy większe (samice). U szczurów stwierdzano umiarkowaną atrofię komórek zrazikowych trzustki (uważaną za działanie niepożądane) w dawkach ≥100 mg/kg mc. u samców szczurów (zakres ekspozycji AUC 2,6-razy większy) i nie stwierdzano u samic w dawkach do 300 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 21,3-razy większy). Nieznaczne zmniejszenie gęstości kości gąbczastej i korowej stwierdzono

u samic szczurów otrzymujących dawki ≥100 mg/kg mc./dobę (zakres ekspozycji AUC 20,3-razy większy). Wszystkie żołądkowo-jelitowe, limfocytowe i kostne działania ustępowały po okresie 6-13 tygodni. Działania trzustkowe ustępowały częściowo po porównywalnym okresie.

Nie badano toksyczności u młodych zwierząt.

Rakotwórczość, genotoksyczność
W 6-miesięcznym badaniu u transgenicznych myszy (Tg.rasH2) ibrutynib w dawkach doustnych do 2000 mg/kg/dobę nie wykazywał właściwości rakotwórczych. Margines ekspozycji wynosił około 23-krotność (mężczyźni) do 37-krotność (kobiety) AUC ibrutynibu w odniesieniu do ludzi otrzymujących dawkę 560 mg na dobę.
Ibrutynib nie wykazywał właściwości genotoksycznych w badaniach na bakteriach, komórkach ssaków czy u myszy**.**

Toksyczny wpływ na reprodukcję
U ciężarnych samic szczurów, ibrutynib w dawce 80 mg/kg mc./dobę powodował zwiększenie strat po implantacji i zwiększenie trzewnych malformacji (serca i dużych naczyń) oraz zmian w kościach przy zakresie ekspozycji przekraczającym 14 razy AUC u pacjentów otrzymujących dawkę dobową 560 mg. W dawkach ≥ 40 mg/kg mc./dobę ibrutynib powodował zmniejszenie masy ciała płodu (proporcje AUC ≥ 5,6 w porównaniu z dawką dobową 560 mg u pacjentów). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 10 mg/kg mc./dobę (przekracza około 1,3 razy AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

U ciężarnych królików ibrutynib w dawce 15 mg/kg mc./dobę lub większej przyczyniał się do wystąpienia szkieletowych wad rozwojowych (zrośnięcie mostka) a ibrutynib w dawce 45 mg/kg mc./dobę skutkował zwiększeniem częstości wczesnych poronień. Ibrutynib wywoływał wady rozwojowe u królików w dawce 15 mg/kg mc./dobę (około 2 krotnie większa ekspozycja (AUC) niż u pacjentów z MCL otrzymujących ibrutynib w dawce 560 mg na dobę i 2,8 x większa ekspozycja niż u pacjentów z CLL lub WM otrzymujących ibrutynib w dawce 420 mg na dobę). Tym samym płodowy NOAEL wyniósł 5 mg/kg mc./dobę (to jest 0,7 x AUC ibrutynibu w dawce 560 mg na dobę) (patrz punkt 4.6).

Płodność
Nie stwierdzono wpływu na płodność lub zdolności rozrodcze u samców i samic szczurów po stosowaniu maksymalnych dawek 100 mg/kg mc./dobę (HED 16 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Sodu kroskarmeloza
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan (E487)

Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz do nadruków
Żywica naturalna
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z zakrętką z polipropylenu z zabezpieczeniem uniemożliwiającym otwarcie przez dzieci.

Każde pudełko zawiera jedną butelkę z 90 lub 120 kapsułkami twardymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/945/001 (90 kapsułek twardych)
EU/1/14/945/002 (120 kapsułek twardych)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 października 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 czerwca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.09.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.