

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

IMBRUVICA®; 140 mg; kapsule, tvrde
INN: ibrutinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 140 mg ibrutiniba.
Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Bele neprozirne kapsule veličine 0, tvrda želatinska kapsula sa tekstem "ibr 140 mg" štampanim crnom bojom, koje sadrže beo do skoro beo prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek IMBRUVICA je kao monoterapija indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa recidivirajućim ili refraktornim limfomom „mantle ćelija” (MCL).

Lek IMBRUVICA je kao monoterapija ili u kombinaciji sa rituksimabom ili obinutuzumabom ili venetoklaksom indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa prethodno nelečenom hroničnom limfocitnom leukemijom (CLL) (videti odeljak 5.1).

Lek IMBRUVICA je kao monoterapija ili u kombinaciji sa bendamustinom i rituksimabom (BR) indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (CLL) koji su primili bar jednu prethodnu terapiju.

Lek IMBRUVICA je kao monoterapija indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa Waldenströmovom makroglobulinemijom (WM) koji su primili bar jednu prethodnu terapiju, ili u prvoj liniji terapije kod pacijenata koji nisu pogodni za hemio-imunoterapiju. Lek IMBRUVICA je u kombinaciji sa rituksimabom indikovano za lečenje odraslih pacijenata sa WM.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju ovim lekom treba da inicira i nadzire lekar iskusan u primeni antikancerskih lekova.

Doziranje

MCL

Preporučena doza za terapiju limfoma „mantle ćelija" iznosi 560 mg (četiri kapsule) jednom dnevno.

CLL i WM

Preporučena doza za terapiju CLL i WM, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji iznosi 420 mg (tri kapsule) jednom dnevno (za detalje kombinovanih terapija videti odeljak 5.1).

Terapiju lekom IMBRUVICA treba nastaviti sve do progresije bolesti ili dok pacijent ne prestane da podnosi lek. U kombinaciji sa venetoklaksom za terapiju CLL, lek IMBRUVICA treba primeniti kao monoterapiju tokom 3 ciklusa (1 ciklus je 28 dana), posle čega sledi 12 ciklusa leka IMBRUVICA sa

venetoklaxsom. Pročitajte Sažetak karakteristika leka (SmPC) za venetoklaxs za kompletne informacije o doziranju.

Kada se lek IMBRUVICA primenjuje u kombinaciji sa anti-CD20 terapijom, preporučuje se da se lek IMBRUVICA primeni pre anti-CD20 terapije kada se primenjuju istog dana.

Podšavanje doze

Umereni i snažni inhibitori CYP3A4 povećavaju izloženost ibrutinibu (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Dozu ibrutiniba treba smanjiti na 280 mg jednom dnevno (dve kapsule) kada se koristi istovremeno sa umerenim inhibitorima CYP3A4.

Dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg jednom dnevno (jedna kapsula) ili obustaviti primenu leka u periodu do 7 dana kada se koristi istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP3A4.

Terapiju lekom IMBRUVICA treba obustaviti kad se pojavi ili pogorša srčana insuficijencija stepena 2, srčane aritmije stepena 3, svaka nehematološka toksičnost stepena ≥ 3 , kad se pojavi neutropenija stepena 3 ili većeg, praćena infekcijom ili visokom temperaturom, ili hematološka toksičnost 4. stepena. Kada se simptomi toksičnosti povuku do stepena 1 ili do početnih vrednosti (oporavak), nastaviti sa terapijom leka IMBRUVICA u preporučenim dozama prema instrukcijama u tabeli ispod.

Preporučene korekcije doza za događaje koji nisu kardiološkog porekla su prikazane dole:

Događaji	Pojava toksičnosti	Korekcija doze za MCL posle oporavka	Korekcija doze za CLL/ WM posle oporavka
Stepen 3 ili 4 nehematološke toksičnosti	Prva*	ponovo započeti sa 560 mg na dan	ponovo započeti sa 420 mg na dan
	Druga	ponovo započeti sa 420 mg na dan	ponovo započeti sa 280 mg na dan
Stepen 3 ili 4 neutropenije infekcijom ili groznicom	Treća	ponovo započeti sa 280 mg na dan	ponovo započeti sa 140 mg na dan
	Četvrta	obustaviti lek IMBRUVICA	obustaviti lek IMBRUVICA
Stepen 4 hematološke toksičnosti			

* Kada se nastavlja sa terapijom, ponovo započeti sa istom ili manjom dozom na osnovu procene korist-rizik. Ako se toksičnost ponovo javi, smanjiti dnevnu dozu za 140mg.

Preporučene doze za prilagođavanje doze za događaje srčane insuficijencije ili događaje srčanih aritmija su prikazane u tabeli ispod:

Događaji	Pojava toksičnosti	Korekcija doze za MCL posle oporavka	Korekcija doze za CLL/ WM posle oporavka
Stepen 2 srčane insuficijencije	Prva	ponovo započeti sa 420 mg na dan	ponovo započeti sa 280 mg na dan
	Druga	ponovo započeti sa 280 mg na dan	ponovo započeti sa 140 mg na dan
	Treća	obustaviti lek IMBRUVICA	

Stepen 3 srčanih aritmija	Prva	ponovo započeti sa 420 mg na dan [†]	ponovo započeti sa 280 mg na dan [†]
	Druga	obustaviti lek IMBRUVICA	
Stepen 3 ili 4 srčane insuficijencije	Prva	obustaviti lek IMBRUVICA	
Stepen 4 srčanih aritmija			

[†] Proceniti odnos korist-rizik pre nastavka terapije.

Propuštena doza

Ako se doza ne uzme u predviđeno vreme, može se uzeti što pre istoga dana, a na normalni režim se vraća već od sutradan. Pacijent ne sme da uzima dodatne kapsule da nadoknadi propuštenu dozu.

Posebne populacije

Starije osobe

Za starije osobe (starosne dobi ≥ 65 godina) nije potrebna posebna korekcija doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena posebna klinička ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Pacijenti sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega primali su lek IMBRUVICA u kliničkim ispitivanjima. Nije potrebna korekcija doze za pacijente sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina preko 30 mL/min). Treba održavati hidrataciju i periodično kontrolisati koncentracije kreatinina. Primena leka IMBRUVICA kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina ispod 30 mL/min) je dozvoljena samo ako korist prevazilazi rizik od primene leka, a pacijente treba pažljivo pratiti na znakove toksičnosti. Nema podataka o primeni ovog leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili kod pacijenata na dijalizi (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ibrutinib se metaboliše u jetri. U ispitivanju oštećenja funkcije jetre, podaci su pokazali povećanje izloženosti ibrutinibu (videti odeljak 5.2). Za pacijente sa blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa A), preporučena doza je 280 mg na dan (dve kapsule). Za pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa B), preporučena doza je 140 mg na dan (jedna kapsula). Pacijente treba pratiti na znakove toksičnosti leka IMBRUVICA i po potrebi korigovati dozu. Ne preporučuje se primena leka IMBRUVICA kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C).

Ozbiljni srčani poremećaji

Pacijenti sa teškim kardiovaskularnim oboljenjima su bili isključeni iz kliničkih ispitivanja leka IMBRUVICA.

Pedijatrijska populacija

Lek IMBRUVICA se ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata uzrasta 0 do 18 godina jer efikasnost leka nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci kod pacijenata sa B krupnoćelijskim non-Hodgkin limfomom su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Način primene

Lek IMBRUVICA se daje oralno, jednom dnevno sa čašom vode, otprilike u isto vreme svakoga dana. Kapsule treba progutati cele, sa vodom i ne smeju se otvarati, lomiti, niti žvakati. Lek IMBRUVICA se ne sme uzimati sa sokom od grejpfruta, niti pomorandžama tipa Seville (gorke) (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Upotreba preparata koji sadrže kantarion je kontraindikovana kod pacijenata koji primaju lek IMBRUVICA.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Događaji povezani sa krvarenjem

Prijavljeni su slučajevi krvarenja kod pacijenata na terapiji lekom IMBRUVICA, sa trombocitopenijom ili bez nje. Ovde spadaju manji slučajevi krvarenja kao što su kontuzije, krvarenje iz nosa i petehije; i teži slučajevi krvarenja, od kojih neki sa smrtnim ishodom, uključujući gastrointestinalno krvarenje, intrakranijalnu hemoragiju i hematuriju.

Varfarin ili drugi antagonisti vitamina K ne smeju se davati istovremeno s lekom IMBRUVICA.

Istovremena primena antikoagulanasa ili lekova koji inhibiraju funkciju trombocita (lekovi sa antitrombotičkim dejstvom) sa lekom IMBRUVICA povećava rizik od teškog krvarenja. Pri primeni antikoagulanasa je uočen veći rizik od teškog krvarenja nego pri primeni lekova sa antitrombotičkim dejstvom. Treba razmotriti rizike i koristi od terapije antikoagulansima ili lekovima sa antitrombotičkim dejstvom kada se primenju istovremeno sa lekom IMBRUVICA. Treba pratiti pojavu znakova i simptoma krvarenja.

Treba izbegavati suplemente (dodatke ishrani) poput ribljeg ulja i vitamina E.

Terapiju lekom IMBRUVICA treba obustaviti najmanje 3 do 7 dana pre i posle operacija, zavisno od tipa operacije i rizika od krvarenja.

Mehanizam za događaje povezane sa krvarenjem nije potpuno razjašnjen. Pacijenti sa urođenom hemoragijskom dijatezom nisu bili ispitivani.

Leukostaza

Slučajevi leukostaze zabeleženi su kod pacijenata na terapiji lekom IMBRUVICA. Veliki broj limfocita u cirkulaciji (> 400000/mikrolitru) može da ukaže na povećani rizik. Treba razmotriti privremeno obustavljanje terapije lekom IMBRUVICA. Pacijente treba pažljivo pratiti. Ako je indikovano, primeniti suportivne mere uključujući hidrataciju i/ili citoredukciju.

Ruptura slezine

Slučajevi rupture slezine su prijavljeni nakon prekida terapije lekom IMBRUVICA. Potrebno je pažljivo pratiti stanje bolesti i veličinu slezine (npr. klinički pregled, ultrazvuk) kada se prekida ili ukida terapija lekom IMBRUVICA. Pacijente kod kojih se javi bol u levom gornjem abdomenu ili u vrhu ramena treba pregledati i razmotriti dijagnozu rupture slezine.

Infekcije

Infekcije (uključujući sepsu, neutropenijsku sepsu, bakterijske, virusne, ili gljivične infekcije) su zabeležene kod pacijenata koji su primali lek IMBRUVICA. Neke od ovih infekcija dovedene su u vezu sa hospitalizacijom i smrću. Većina pacijenata sa fatalnim infekcijama imala je i neutropeniju. Pacijente treba pratiti kako bi se uočila pojava visoke temperature, abnormalnih rezultata ispitivanja funkcije jetre, neutropenije i infekcije i da se uvede odgovarajuća antiinfektivna terapija u skladu sa indikacijama. Razmotriti profilaksu prema standardima o lečenju kod pacijenata koji imaju povećan rizik za oportunističke infekcije.

Zabeleženi su slučajevi invazivnih gljivičnih infekcija, uključujući slučajeve aspergiloze, kriptokokoze i infekcije gljivicom *Pneumocystis jiroveci* nakon primene ibrutiniba. Zabeleženi slučajevi invazivnih gljivičnih infekcija povezani su sa smrtnim ishodom.

Nakon primene ibrutiniba uz prethodno ili prateće imunosupresivno lečenje, prijavljeni su

slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući i one sa smrtnim ishodom. Lekari moraju uzeti u obzir pojavu PML-a u diferencijalnoj dijagnozi kod pacijenata sa novim ili pogoršanim neurološkim, kognitivnim ili biheavioralnim znacima ili simptomima. U slučaju sumnje na PML potrebno je preduzeti odgovarajuće dijagnostičke mere i prekinuti lečenje dok se ne isključi PML. U slučaju bilo kakve nedoumice, potrebno je uzeti u obzir upućivanje neurologu i sprovođenje odgovarajućih dijagnostičkih mera za PML uključujući snimanje magnetnom rezonancom (MR) po mogućstvu kontrastom, ispitivanje cerebrospinalne tečnosti na DNK JC virus i ponovljene neurološke procene.

Hepatički događaji

Kod pacijenata lečenih lekom IMBRUVICA dogodili su se slučajevi hepatotoksičnosti, reaktivacije hepatitisa B i slučajevi hepatitisa E koji može biti hroničan. Hepatička insuficijencija se događala kod pacijenata lečenih lekom IMBRUVICA, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Prije početka terapije lekom IMBRUVICA potrebno je proceniti funkciju jetre i status virusnog hepatitisa. Tekom lečenja pacijente je potrebno periodično pratiti zbog promena parametara funkcije jetre. Prema kliničkim indikacijama, u skladu sa lokalnim medicinskim smernicama potrebno je sprovesti testiranje virusnog opterećenja i serološko testiranje na infektivni hepatitis. Kod lečenja pacijenata kojima su dijagnostikovani hepatički događaji treba razmotriti savetovanje sa stručnjakom za bolesti jetre.

Citopenije

Citopenije stepena 3 ili 4 (neutropenija, trombocitopenija i anemija) su zabeležene kod pacijenata koji su primali lek IMBRUVICA. Jednom mesečno se mora kontrolisati kompletna krvna slika.

Intersticijumska bolest pluća (IBP)

Kod pacijenata koji su lečeni lekom IMBRUVICA, prijavljeni su slučajevi intersticijumske bolesti pluća (IBP). Pratite pacijente pri pojavi plućnih simptoma koji mogu da ukazuju na intersticijumsku bolest pluća. Ukoliko se simptomi razviju, obustavite primenu leka IMBRUVICA i lečite na odgovarajući način IBP. Ukoliko simptomi perzistiraju, razmotrite rizike i koristi pri terapiji lekom IMBRUVICA i sledite vodiče o prilagođavanju doze.

Srčane aritmije i srčani zastoji

Fatalne i ozbiljne srčane aritmije i srčani zastoji su se javljali kod pacijenata koji su primali lek IMBRUVICA. Pacijenti starijeg životnog doba, sa statusom ≥ 2 na skali za procenu kvaliteta života pacijenta sa neoplazmom ECOG (Istočna saradnička grupa za onkologiju) ili sa kardiološkim pratećim bolestima mogu da budu u povećanom riziku od događaja koji uključuju iznenadne fatalne kardiološke događaje. Atrijalna fibrilacija, atrijalni flater, ventrikularna tahiaritmija i srčani zastoj su bili prijavljeni posebno kod pacijenata sa akutnim infekcijama ili kardiološkim faktorima rizika uključujući hipertenziju, dijabetes melitus i srčanom aritmijom u istoriji bolesti.

Pre uvođenja terapije lekom IMBRUVICA, potrebna je odgovarajuća klinička procena kardiološke istorije funkcije srca. Pacijente treba pažljivo pratiti tokom terapije za znake kliničkog pogoršanja funkcije srca i klinički zbrinuti. Kod pacijenata sa kardiovaskularnim simptomima, razmotriti dodatne procene (npr. EKG, ehokardiogram).

Kod pacijenata sa relevantnim faktorima rizika za kardiološke događaje pažljivo proceniti odnos koristi i rizika pre započinjanja terapije lekom IMBRUVICA; razmotriti primenu druge terapije.

Kod pacijenata kod kojih se razviju znaci i/ili simptomi ventrikularne tahiaritmije, lek IMBRUVICA treba privremeno obustaviti i potrebno je izvršiti kliničku evaluaciju procene koristi/rizika pre ponovnog eventualnog ponovnog započinjanja terapije.

Kod pacijenata koji su već imali atrijalnu fibrilaciju pri čemu je bilo neophodno primeniti terapiju antikoagulansima, umesto leka IMBRUVICA treba razmotriti alternativne terapijske opcije. Kod pacijenata koji razviju atrijalnu fibrilaciju dok su na terapiji lekom IMBRUVICA treba obaviti temeljnu procenu faktora rizika na tromboembolijsku bolest. Kod pacijenata sa visokim rizikom i tamo gde

alternativne terapijske opcije leku IMBRUVICA nisu pogodne, treba uzeti u obzir mogućnost strogo kontrolisane primene antikoagulanasa.

Pacijente treba pratiti kako bi se uočili znaci i simptomi srčanog zastoja tokom terapije lekom IMBRUVICA. U nekim slučajevima je došlo do povlačenja ili poboljšanja srčanog zastoja nakon ukidanja leka IMBRUVICA ili nakon smanjenja doze.

Cerebrovaskularni događaji

Kod pacijanta lečenih lekom IMBRUVICA prijavljeni su slučajevi cerebrovaskularnih događaja, tranzitorni ishemijski atak i ishemijski moždani udar, uključujući smrtno slučajevima, sa i bez istovremene atrijske fibrilacije i/ili hipertenzije. Među slučajevima kod kojih je prijavljena latentnost, ishemijska stanja krvnih sudova centralnog nervnog sistema su se u većini slučajeva javljala nakon nekoliko meseci od početka lečenja ibrutinibom (u 78% slučajeva nakon više od mesec dana a u 44 % slučajeva nakon više od 6 meseci), usled čega se naglašava potreba za redovnim praćenjem pacijenata (videti odeljak 4.4 Srčane aritmije i hipertenzija i odeljak 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (SLT) je bio prijavljen u toku terapije lekom IMBRUVICA. Pacijenti sa velikom tumorskom masom pre lečenja imaju rizik za nastanak sindroma lize tumora. Pacijente treba pažljivo pratiti i preduzimati odgovarajuće predostrožnosti.

Nemelanomski rak kože

Nemelanomski rak kože je prijavljiv sa većom učestalošću kod pacijenata lečenih lekom IMBRUVICA nego kod pacijenata lečenih komparatorima u objedinjenim komparativnim, randomizovanim ispitivanjima faze 3. Pacijente je potrebno pratiti kako bi se uočila pojava nemelanomskog raka kože.

Hipertenzija

Hipertenzija se javljala kod pacijenata koji su primali lek IMBRUVICA (videti odeljak 4.8). Potrebno je redovno pratiti krvni pritisak kod pacijenata koji primaju lek IMBRUVICA i po potrebi uvesti ili prilagoditi antihipertenzivnu terapiju tokom celog trajanja terapije lekom IMBRUVICA.

Hemofagocitna limfocitocitoza (HLH)

Slučajevi HLH (uključujući slučajevima sa smrtnim ishodom) su prijavljeni kod pacijenata lečenih lekom IMBRUVICA. HLH je životno ugrožavajući sindrom patološke imune aktivacije koji se karakteriše kliničkim znacima i simptomima ekstremnog sistemskog zapaljenja. HLH se odlikuje groznicom, hepatosplenomegalijom, hipertrigliceridemijom, visokim vrednostima feritina u serumu i citopenijom. Pacijente treba informisati o simptomima HLH. Kod pacijenata kod kojih se razvijaju rane manifestacije patološke imunske aktivacije treba odmah uraditi procenu i razmotriti dijagnozu HLH.

Interakcije lekova

Istovremena primena snažnih ili umerenih inhibitora CYP3A4 sa lekom IMBRUVICA može da dovede do povećane izloženosti ibrutinibu i posledično do povećanog rizika od toksičnosti. Nasuprot tome, istovremena primena sa induktorima CYP3A4 može da dovede do smanjene izloženosti leku IMBRUVICA i posledično do rizika od smanjene efikasnosti. Prema tome, kad god je to moguće treba izbegavati istovremenu primenu leka IMBRUVICA sa snažnim ili umerenim inhibitorima/induktorima CYP3A4, a istovremena primena ovih lekova dolazi u obzir samo kada je jasno da je potencijalna korist veća od potencijalnih rizika. Ako se moraju upotrebiti neki od inhibitora CYP3A4, pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih pojava znakova toksičnosti leka IMBRUVICA (videti odeljke 4.2 i 4.5). Ako se moraju upotrebiti neki od induktora CYP3A4, pacijente treba pažljivo pratiti zbog mogućih pojava znakova odsustva efikasnosti leka IMBRUVICA.

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste visoko efikasnu metodu zaštite od trudnoće dok su na terapiji lekom IMBRUVICA (videti odeljak 4.6).

Pomoćne supstance koje imaju potvrđeno dejstvo

Jedna kapsula sadrži manje od 1mmol natrijuma (23 mg), tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ibrutinib se prvenstveno metaboliše enzimom 3A4 citohroma P450 (CYP3A4).

Lekovi koji mogu da povećaju koncentraciju ibrutiniba u plazmi

Istovremena upotreba leka IMBRUVICA i lekova koji snažno ili umereno inhibiraju CYP3A4 može da poveća izloženost ibrutinibu, i zato je treba izbegavati.

Snažni inhibitori CYP3A4

Istovremena primena ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, kod 18 zdravih ispitanika našte, povećala je izloženost ibrutinibu, C_{max} 29-puta i PIK 24-puta. Simulacije korišćenjem uslova našte ukazuju da snažni inhibitor CYP3A4 klaritromicin može da poveća PIK ibrutiniba 14 puta.

Kod pacijenata sa malignim bolestima B-ćelija koji uzimaju lek IMBRUVICA sa hranom istovremena primena snažnog CYP3A4 inhibitora vorikonazola povećala je C_{max} za 6,7 puta i PIK za 5,7 puta.

Snažne inhibitore CYP3A4 (npr. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, klaritromicin, telitromicin, itrakonazol, nefazadon, kobicistat, vorikonazol i posikonazol) treba izbegavati. Ako je korist od primene veća od rizika a snažni inhibitor CYP3A4 mora da se primeni, dozu leka IMBRUVICA treba smanjiti na 140 mg (jedna kapsula) dok traje primena inhibitora ili privremeno potpuno obustaviti terapiju (7 dana ili kraće). Pacijenta treba pažljivo pratiti na znakove toksičnosti i pratiti smernice za korekciju doze, ukoliko je potrebno (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Umereni inhibitori CYP3A4

Kod pacijenata sa malignim bolestima B-ćelija koji uzimaju lek IMBRUVICA sa hranom istovremena primena CYP3A4 inhibitora eritromicina povećala je C_{max} za 3,4 puta i PIK za 3,0 puta. Ako je indikovano umereni CYP3A4 inhibitor (npr. flukonazol, eritromicin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amjodaron i dronedaron) smanjite dozu leka IMBRUVICA na 280 mg (dve kapsule) dok traje primena inhibitora. Pacijenta treba pažljivo pratiti na znakove toksičnosti i pratiti smernice za korekciju doze, ukoliko je potrebno (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Slabi inhibitori CYP3A4

Simulacije korišćenjem klinički relevantnih uslova našte ukazuju da slabi inhibitori CYP3A4, azitromicin i fluvoksamin mogu da povećaju PIK ibrutiniba manje od 2 puta. U kombinaciji sa slabim inhibitorima nije potrebna korekcija doze. Pacijenta treba pažljivo pratiti da se uoče znaci toksičnosti i pratiti smernice za korekciju doze ako je potrebno.

Istovremeno uzimanje soka od grejpfruta, koji sadrži inhibitore CYP3A4, kod osam zdravih ispitanika, dovelo je do povećane izloženosti ibrutinibu, C_{max} približno 4 puta i PIK 2 puta. Tokom terapije lekom IMBRUVICA treba izbegavati grejpfrut i Seville (gorke) pomorandže, jer sadrže umerene inhibitore CYP3A4 (videti odeljak 4.2).

Lekovi koji mogu da smanje koncentraciju ibrutiniba u plazmi

Primena leka IMBRUVICA sa induktorima CYP3A4 može da smanji koncentraciju ibrutiniba u plazmi.

Prilikom istovremene primene rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, kod 18 zdravih ispitanika našte, došlo je do smanjenja izloženosti ibrutinibu, C_{max} za 92% i PIK za 90%. Izbegavati istovremenu upotrebu snažnih ili umerenih induktora CYP3A4 (npr. karbamazepin, rifampicin, fenitoin). Upotreba preparata koji sadrže kantaron (St. John's Wort) je kontraindikovana tokom terapije lekom IMBRUVICA, jer efikasnost leka može da bude smanjena. Treba razmotriti primenu drugih lekova koji

imaju manji uticaj na CYP3A4. Ako je korist veća od rizika a snažni ili umereni induktor CYP3A4 mora da se koristi, pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se uočili znaci smanjene efikasnosti leka IMBRUVICA (videti odeljke 4.3 i 4.4). Slabi induktori mogu da se koriste uz lek IMBRUVICA, ali pacijente treba pratiti zbog potencijalne smanjene efikasnosti.

Budući da rastvorljivost ibrutiniba zavisi od pH, sa nižom rastvorljivost pri višem pH, niži C_{max} bio je zabeležen kod zdravih ispitanika kojima je primenjena jedna doza ibrutiniba od 560 mg natašte nakon uzimanja 40 mg omeprazola jednom dnevno tokom 5 dana (videti deo 5.2). Nema dokaza da bi niži C_{max} imao klinički značaj, i da lekovi koji povišavaju želudačnu pH vrednost (npr. inhibitori protonске pumpe) bili korišćeni bez ograničavanja u pivotalnim kliničkim ispitivanjima.

Lekovi čija koncentracija u plazmi može da se menja pod uticajem ibrutiniba

Ibrutinib je inhibitor P-gp i proteina rezistencije karcinoma dojke (BCRP) *in vitro*. Budući da nema kliničkih podataka o ovoj interakciji, ne može se isključiti mogućnost da ibrutinib inhibira intestinalni P-gp i BCRP posle terapijske doze. Da bi se minimizirao potencijal za interakciju u gastrointestinalnom traktu, oralne supstrate P-gp-a ili BCRP-a sa uskom terapijskom širinom, kao što je digoksin ili metotreksat treba uzimati najmanje 6 sati pre ili posle uzimanja leka IMBRUVICA.

Ibrutinib takođe može inhibirati BCRP u jetri i povećati izloženost lekovima koji prolaze kroz BCRP-om posredovani hepatski efluks, poput rosuvastatina.

U ispitivanjima ibrutiniba (420mg) u kombinaciji sa venetoklaksom (400mg) kod pacijenata sa CLL, zabeleženo je povećanje izloženosti venetoklaksu (približno 1,8 puta na osnovu PIK) u poređenju sa monoterapijom venetoklaksom.

U ispitivanju interakcija lekova kod pacijenata sa malignitetima B-ćelija, jednokratna doza ibrutiniba od 560 mg nije imala klinički značajan učinak na izloženost supstratu CYP3A4 midazolamu. U istom ispitivanju, dve nedelje lečenja ibrutinibom dnevnom dozom od 560 mg nije imalo klinički značajan učinak na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilestradiol i levonorgestrel) supstrata CYP3A4 midazolama, niti supstrata CYP2B6 bupropiona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/ kontracepcija kod žena

Na osnovu ispitivanja na životinjama, lek IMBRUVICA može da ošteti plod kada se daje trudnicama. Žene moraju da izbegavaju trudnoću dok uzimaju lek IMBRUVICA i još 3 meseca nakon prestanka terapije. Prema tome, žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste visoko efikasne mere kontracepcije dok uzimaju lek IMBRUVICA i još tri meseca nakon prestanka terapije.

Trudnoća

Lek IMBRUVICA se ne sme koristiti tokom trudnoće. Nema podataka o upotrebi leka IMBRUVICA kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su ukazala na reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se ibrutinib ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Rizik za decu koja sisaju se ne može isključiti. Dojenje se mora obustaviti tokom terapije lekom IMBRUVICA.

Plodnost

Nisu zabeleženi uticaji na plodnost ili reproduktivne kapacitete mužjaka ili ženki pacova do maksimalne ispitane doze, 100 mg/kg/dan (ekvivalentna doza kod ljudi, engl. *Human Equivalent Dose* [HED] 16mg/kg/dan) (videti odeljak 5.3). Nisu dostupni podaci o uticaju ibrutiniba na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Imbruvica ima neznatan uticaj na sposobnost pacijenata za upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

Zamor, vrtoglavica i astenija su bili prijavljeni kod nekih pacijenata na terapiji lekom IMBRUVICA i ovo se mora uzeti u obzir kada se procenjuje sposobnost pacijenata za upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažeti prikaz bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile su ($\geq 20\%$), dijareja, neutropenija, mišićnoskeletni bol, hemoragija (npr. modrice), osip, mučnina, trombocitopenija, artralgiya i infekcije gornjeg respiratornog trakta. Najčešće neželjene reakcije stepena 3/4 ($\geq 5\%$) bile su neutropenija, limfocitoza, trombocitopenija, hipertenzija i pneumonija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednosni profil se bazira na objedinjenim podacima dobijenim od 1981 pacijenata koji su lečeni lekom IMBRUVICA u četiri klinička ispitivanja faze 2, i iz osam randomizovanih ispitivanja faze 3 i iz post-marketinškog iskustva. Pacijenti lečeni zbog MCL u kliničkim studijama primali su lek IMBRUVICA u dozi od 560 mg jednom dnevno, a pacijenti lečeni zbog CLL ili WM u kliničkim studijama primali su lek IMBRUVICA u dozi od 420 mg jednom dnevno. Svi pacijenti u kliničkim studijama su lek IMBRUVICA primali ili do progresije bolesti ili do prestanka podnošenja, izuzev u studijama u kojima je lek IMBRUVICA primenjivan u kombinaciji sa venetoklaksom, gde su pacijenti primali terapiju fiksnog trajanja (studije CLL3011 i PCYC-1142-CA)

Medijana trajanja terapije lekom IMBRUVICA na osnovu objedinjenih podataka iznosila je 14,7 meseci. Medijana trajanja terapije za CLL/SSL iznosila je 14,7 meseci (do 52 meseca); za MCL 11,7 meseci (do 28 meseci); za WM 21,6 meseci (do 37 meseci).

Neželjene reakcije kod pacijenata lečenih ibrutinibom sa malignitetima B-ćelija i neželjene reakcije u post-marketinškom periodu navedene su po klasama sistema organa i grupisane po učestalosti. Učestalosti su definisane na sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti iz dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti neželjena dejstva su prikazana od najozbiljnijih ka lakšima.

Tabela 1: Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama ili tokom post-marketinškog praćenja leka kod pacijenata sa malignitetima B-ćelija[†]

Klasa sistema organa	Učestalost (svi gradusi)	Neželjene reakcije	Svi gradusi (%)	Gradus ≥ 3 %
Infekcije i infestacije	Veoma često	Pneumonija* [#]	12	7
		Infekcije gornjih disajnih puteva	21	1
		Infekcije kože*	15	2
	Često	Sepsa* [#]	3	3
		Infekcija urinarnog trakta	9	1
		Sinuzitis*	9	1
	Povremeno	Kriptokokna infekcija*	<1	0
		Infekcija	<1	<1
		Pneumocystis* [#]	<1	<1
Infekcija Aspergillus*		<1	<1	
Reaktivacija hepatitis B @ [#]		<1	<1	
Neoplazme – benigne, maligne	Često	Nemelanomski kancer kože*	5	1

i neodređene (uključujući ciste i polipe)		Karcinom bazalnih ćelija Karcinom skvamoznih ćelija	3 1	<1 <1
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma često	Neutropenija* Trombocitopenija* Limfocitoza*	39 29 15	31 8 11
	Često	Febrilna neutropenija Leukocitoza	4 4	4 4
	Retko	Sindrom leukostaze	<1	<1
Poremećaji imunskog sistema	Često	Intersticijska bolest pluća*.#	2	<1
Poremećaji metabolizma i ishrane	Često	Hiperurikemija	9	1
	Povremeno	Sindrom lize tumora	1	1
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Vrtoglavica Glavobolja	12 19	<1 1
	Često	Periferna neuropatija*	7	<1
	Povremeno	Cerbrovaskularni događaji # Tranzitorni ishemijski atak Ishemijski šlog #	<1 <1 <1	<1 <1 <1
Poremećaji oka	Često	Zamagljeni vid	6	0
	Povremeno	Krvarenje u oku‡	<1	0
Kardiološki poremećaji	Često	Srčani zastoj*.# Atrijalna fibrilacija	2 8	1 4
	Povremeno	Ventrikularna tahiaritmija*.# Srčani zastoj#	1 <1	<1 <1
	Veoma često	Hemoragija*.# Modrice* Hipertenzija*	35 27 18	1 <1 8
Vaskularni poremećaji	Često	Epistaksa Petehije	9 7	<1 0
	Povremeno	Subduralni hematom#	1	<1
	Veoma često	Dijareja Povraćanje Stomatitis* Mučnina Opstipacija Dispepsija	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 <1 <1
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Insuficijencija jetre*.#	<1	<1
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Osip*	34	3
	Često	Urtikarija Eritem Lomljenje noktiju	1 3 4	<1 <1 0
	Povremeno	Angioedem Panikulitis*	<1 <1	<1 <1

		Neutrofilne dermatoze*	<1	<1
		Piogeni granulom	<1	0
	Retko	Stevens-Johnsonov sindroma	<1	<1
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Artralgija	24	2
		Mišićni spazmi	15	<1
		Mišićno-skeletni bol*	36	3
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Akutno oštećenje bubrega#	<2	<1
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Pireksija	19	1
		Periferni edem	16	1
Ispitivanja	Veoma često	Porast koncentracije kreatinina u krvi	10	<1

† Učestalosti su zaokružene na vrednost najbližeg celog broja.

*Uključuje više izraza za neželjene reakcije

‡Kod nekih slučajeva povezano sa gubitkom vida.

Uključuje događaje sa smrtnim ishodom.

@Za selekciju je korišćen niži stepen termina (LLT).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prekid primene leka i smanjenje doze zbog neželjenih reakcija

Od 1981 pacijenata koji su primali lek IMBRUVICA za malignitete B-ćelija kod 6% je terapija obustavljena prvenstveno zbog neželjenih reakcija. Ove neželjene reakcije su uključivale pneumoniju, atrijsku fibrilaciju, neutropeniju, osip, trombocitopeniju i hemoragiju. Neželjene reakcije koje su vodile ka smanjenju doze su se javile kod 8% pacijenata.

Starije osobe

Od 1981 pacijenata koji su primali lek IMBRUVICA, 50% je imalo 65 godina ili više. Pneumonija stepena 3 ili višeg (11% pacijenata starosti \geq 65 godina u odnosu na 4% pacijenata starosti < 65 godina) i trombocitopenija (11% pacijenata starosti \geq 65 godina u odnosu na 5% pacijenata starosti < 65 godina), javljala se češće kod starijih pacijenata lečenih lekom IMBRUVICA.

Dugoročna bezbednost

Analizirani su podaci o bezbednosti dugoročne terapije lekom IMBRUVICA tokom 5 godina kod 1284 pacijenata (pacijenti sa CLL/SLL koji prethodno nisu primali terapiju n=162, pacijenti sa relapsnim ili refraktornim CLL/SLL n=646, pacijenti sa relapsnim ili refraktornim MCL n=370, i WM n=106). Medijana trajanja terapije za CLL/SLL iznosila je 51 mesec (opseg 0,2 do 98 meseci) pri čemu je 70%, odnosno 52% pacijenata terapiju primalo duže od 2 godine, odnosno 4 godine. Medijana trajanja terapije za MCL iznosila je 11 meseci (opseg 0 do 87 meseci) pri čemu je 31%, odnosno 17% pacijenata lek primalo duže od 2 godine, odnosno 4 godine. Medijana trajanja terapije za WM iznosila je 47 meseci (opseg 0,3 do 61 mesec) pri čemu je 78%, odnosno 46% pacijenata terapiju primalo duže od 2 godine, odnosno 4 godine. Sveukupni Ukupni profil bezbednosti kod pacijenata izlaganih leku IMBRUVICA ostao je nepromenjen, s izuzetkom povećane prevalencije hipertenzije, i nisu prepoznati novi razlozi za zabrinutost u pogledu bezbednosti. Prevalenca hipertenzije 3. ili višeg stepena bila je 4% (od početka do kraja prve godine), 7% (od kraja prve do kraja druge godine), 9% (od kraja druge do kraja treće godine), 9% (od kraja treće do kraja četvrte godine) i 9% (od kraja četvrte do kraja pete godine). Ukupna učestalost za petogodišnji period bila je 11%.

Pedijatrijska populacija

Procena bezbednosti je zasnovana na podacima iz kliničkog ispitivanja faze 3 sa lekom IMBRUVICA u kombinaciji ili sa rituksimabom, ifosfamidom, karboplatinom, etopozidom i deksametazonom (RICE), ili sa rituksimabom, vinkristinom, ifosfamidom, karboplatinom, idarubicinom i deksametazonom (RVICI), kao dodatna alternativna terapija ili samo kao alternativna terapija kod pedijatrijskih i mladih odraslih pacijenata (uzrasta od 3 do 19 godina) sa relapsom ili refraktornim B krupnoćelijskim non-Hodgkin limfomom (videti odeljak 5.1). U ovom kliničkom ispitivanju nisu indentifikovane nove neželjene reakcije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Postoje ograničeni podaci o predoziranju lekom IMBRUVICA. Maksimalna podnošljiva doza nije dostignuta u ispitivanju faze 1 u kome su pacijenti primali do 12,5 mg/kg/dan (1400 mg/dan). U odvojenoj studiji, kod jednog zdravog ispitanika koji je primao dozu od 1680 mg javilo se povećanje enzima jetre (aspartat aminotransferaze (AST) i alanin aminotransferaze (ALT) stepena 4. Nema specifičnog antidota za lek IMBRUVICA. Pacijente koji uzmu više od preporučene doze treba pažljivo pratiti i dati odgovarajuću suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; inhibitori Brutonove tirozin kinaze (BTK)

ATC šifra: L01EL01

Mehanizam dejstva

Ibrutinib je mali molekul, snažni inhibitor *Bruton*-ove tirozin kinaze (BTK). Ibrutinib formira kovalentnu vezu sa cisteinskim ostatkom (Cys-481) na aktivnom mestu BTK, što dovodi do održive inhibicije enzimske aktivnosti BTK. BTK, član porodice Tec kinaze, je važan molekul signalnih puteva B-ćelijskog receptora (BCR) za antigene i citokinskih receptora. Put BCR je uključen u patogenezu nekoliko B-ćelijskih maligniteta, uključujući MCL, difuzni B-krupnoćelijski limfom (DLBCL), folikularni limfom, i CLL. Ključna uloga BTK u signalizaciji preko receptora na površini B ćelija ima za rezultat aktivaciju puteva neophodnih za transport B-ćelija, hemotaksu i adheziju. Pretklinička ispitivanja su pokazala da ibrutinib efikasno inhibira proliferaciju malignih B ćelija i njihovo preživljavanje *in vivo*, kao i migraciju ćelija i adheziju supstrata *in vitro*.

U pretkliničkim modelima tumora, kombinacija ibrutiniba i venetoklaksu je dovodila do povećane ćelijske apoptoze i anti-tumorske aktivnosti u poređenju sa bilo kojim od ovih lekova kada se primenjuju sami. Inhibicija BTK ibrutinibom povećava zavisnost CLL ćelija od BCL-2, puta za preživljavanja ćelija, dok venetoklaksu inhibira BCL-2 i uzrokuje apoptozu.

Limfocitoza

Nakon započinjanja terapije, kod oko tri četvrtine pacijenata sa CLL koji su primali lek IMBRUVICA dolazi do reverzibilnog porasta broja limfocita (t.j. $\geq 50\%$ povećanje u odnosu na početnu vrednost i u odnosu na apsolutni broj od 5000/mikrolitara), što je često praćeno smanjenjem limfadenopatije. Ovaj efekat je zabeležen i kod jedne trećine pacijenata sa recidivirajućim ili refraktornim MCL koji su primali lek IMBRUVICA. Ova zabeležena limfocitoza je farmakodinamski efekat i ne treba je smatrati progresivnim oboljenjem u odsustvu drugih kliničkih nalaza. U obe vrste bolesti, do limfocitoze obično dolazi u prvim mesecima terapije lekom IMBRUVICA i ovo se obično povlači unutar medijane od 8,0 nedelja kod pacijenata sa MCL, odnosno 14 nedelja kod pacijenata sa CLL. Kod nekih pacijenata zabeležen je i veliki broj cirkulišućih limfocita (npr. > 400000 /mikrolitara).

Limfocitoza nije zabeležena kod pacijenata sa WM-om lečenih lekom IMBRUVICA.

In vitro agregacija trombocita

U in vitro ispitivanju, ibrutinib je pokazao inhibiciju kolagenom indukovane agregacije trombocita. Ibrutinib nije pokazao značajnu inhibiciju agregacije trombocita uz korišćenje drugih agonista agregacije trombocita.

Efekat na QT/QTc interval i elektrofiziologiju srca

Efekat ibrutiniba na QTc interval bio je procenjen na 20 zdravih muških i ženskih ispitanika u randomiziranom, dvostruko slepom detaljnom ispitivanju QT-intervalu s placebom i pozitivnim kontrolama. Pri suprat terapijskoj dozi od 1680 mg, ibrutinib nije produžio QTc interval u bilo kojoj klinički značajnoj meri. Najveća gornja granica dvostranog 90%-tnog CI za početne prilagođene srednje vrednosti razlika između ibrutiniba i placeba bila je ispod 10 ms. U tom istom ispitivanju, bilo je zapaženo skraćivanje QTc intervala u zavisnosti od koncentracije (-5,3 ms [90% CI: -9,4, -1,1] pri C_{max} od 719 nanogram/mL nakon suprat terapijske doze od 1680 mg).

Klinička efikasnost i bezbednost

MCL

Bezbednost i efikasnost leka IMBRUVICA kod pacijenata sa recidivirajućim ili refraktornim MCL procenjivani su u jednoj otvorenoj, multicentričnoj studiji faze 2 (PCYC-1104-CA), kod 111 pacijenata. Medijana starosti bila je 68 godina (raspon od 40 do 84 godina), 77% su bili muškarci i 92% bele rase. Pacijenti sa „performans“ statusom 3 po skali za procenu kvaliteta života pacijenta sa neoplazmom (ECOG) ili većim bili su isključeni iz ispitivanja. Medijana vremena od dijagnoze iznosila je 42 meseca, a medijana broja prethodnih terapija bila je 3 (raspon od 1 do 5 terapija), uključujući 35% koji su prethodno primali visoko-doznu hemioterapiju, 43% prethodno primali bortezomib, 24% prethodno primali lenalidomid i 11% prethodno podvrgnuti autolognoj ili alogenoj transplantaciji matičnih ćelija. Na početku, 39% pacijenata je imalo masivnu bolest (≥ 5 cm), 49% je imalo visoko-rizični skor po Pojednostavljenom internacionalnom prognostičkom indeksu za MCL (MIPI), a 72% su imali odmaklu bolest (ekstranodalna zahvaćenost i/ili zahvaćenost koštane srži) na skriningu.

Lek IMBRUVICA je primenjivana oralno u dozi od 560 mg jednom dnevno do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Tumorski odgovor je procenjivan u skladu sa revidiranim kriterijumima Internacionalne radne grupe (IWG) za non-Hoćkinov limfom (NHL). Primarni cilj u ovom ispitivanju bio je stepen ukupnog odgovora (ORR) po proceni ispitivača. Odgovori na lek IMBRUVICA prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2: ORR i DOR kod pacijenata sa recidivirajućim ili refraktornim MCL (Studija PCYC-1104-CA)

	Ukupno N = 111
ORR (%)	67,6
95% CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7

PR (%)	46,8
Medijana DOR (CR+PR) (meseći)	17,5 (15,8, NR)
Medijana vremena do inicijalnog odgovora, meseci (raspon)	1,9 (1,4-13,7)
Medijana vremena do CR, meseci (raspon)	5,5 (1,7-11,5)

CI = interval poverenja; CR = kompletan odgovor; DOR = trajanje odgovora, ORR = stepen sveukupnog odgovora, PR = parcijalni odgovor; NR = nije dostignut

Podatke o efikasnosti dodatno je procenjivao Nezavisni komitet za preispitivanje (IRC) koji je pokazao da je ORR bila 69%, od čega je stopa potpunih odgovora (CR) 21% i stopa parcijalnih odgovora (PR) 48%. IRC je procenio i da je srednje DOR iznosilo 19,6 meseci.

Ukupni odgovor na lek IMBRUVICA je bio nezavisan od prethodne terapije uključujući bortezomib i lenalidomid ili ostalih faktora rizika/odnosno prognostičkih faktora, masivnosti bolesti, pola ili godina starosti.

Bezbednost i efikasnost leka IMBRUVICA je pokazana u randomizovanoj, otvorenoj, multicentričnoj studiji faze 3 koja je uključivala 280 pacijenata sa MCL-om koji su prethodno primili bar jednu terapiju (Studija MCL 3001). Pacijenti su randomizovani 1:1 da prime bilo lek IMBRUVICA od 560 mg jednom dnevno per-os tokom perioda od 21 dana ili temsirolimus intravenski u dozi od 175 mg 1., 8., 15. dana prvog ciklusa nakon čega je sledila doza od 75 mg 1., 8., 15. dana svakog sledećeg 21-dnevnog ciklusa. Terapija u obe grupe je nastavljena sve do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Medijana starosti je bila 68 godina (raspon, 34; 88 godina), gde su 74% pacijenata bili muškog pola i 87% bele rase. Medijana vremena od dijagnoze je bila 43 meseca, a medijana broja prethodnih terapija je bila 2 (raspon: 1 do 9 terapija), uključujući 51% sa prethodnom visokodoznom hemoterapijom, 18% sa prethodnom terapijom bortezomibom, 5% sa prethodnom terapijom lenalidomidom, i 24% sa prethodnom transplatacijom matičnih ćelija. Na početku, 53% pacijenata je imalo veliku tumorsku masu (≥ 5 cm), 21% je imalo skor visokog rizika prema Pojednostavljenom MIPI indeksu, 60% je imalo ekstranodalnu bolest i 54% je imalo zahvaćenost koštane srži pri merenju.

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) je bilo procenjeno od strane IRC-a prema revidiranim kriterijumima Međunarodne radne grupe za non-Hodgkinov limfom (NHL). Rezultati efikasnosti iz Studije MCL3001 su prikazani u Tabeli 3 i Kaplan-Meierovoj krivoj za PFS na slici 1.

Tabela 3: Rezultati efikasnosti kod pacijenta sa relapsnim ili refraktornim MCL-om (Studija MCL3001)

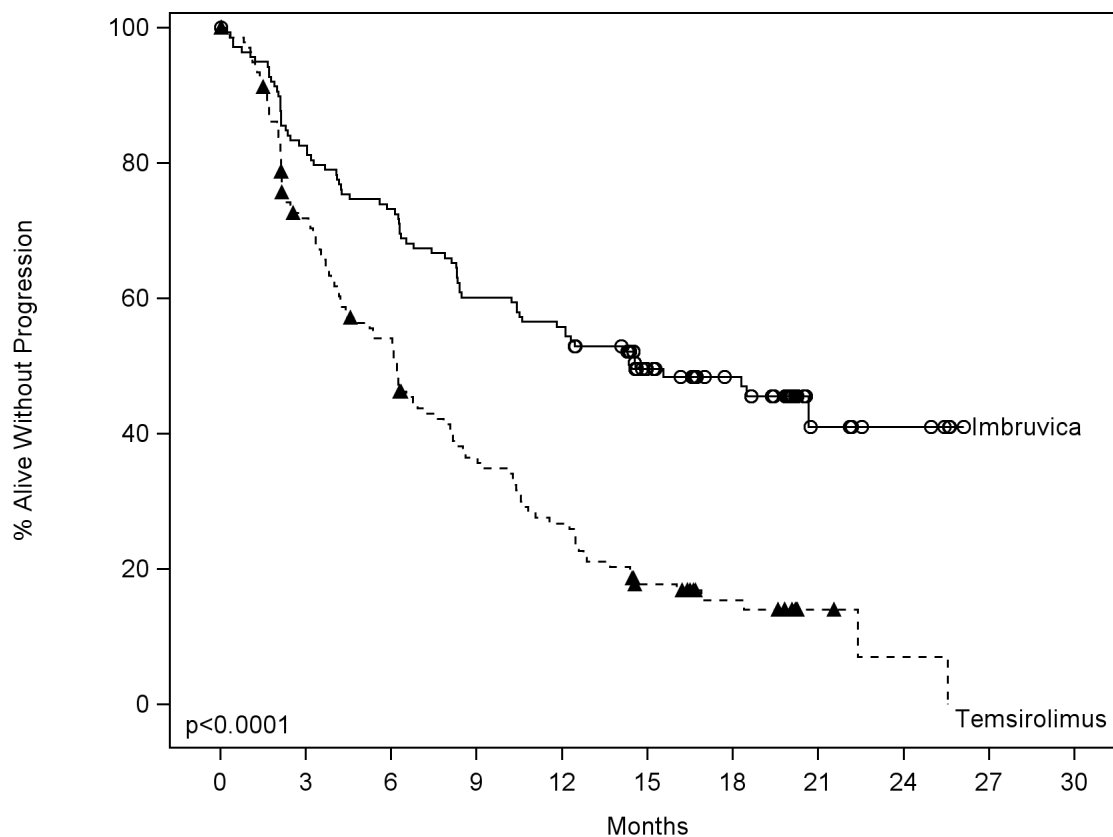
Ishod	IMBRUVICA N=139	Temsirolimus N=141
PFS ^a		
Medijana PFS (95% CI), (meseći)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR=0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-vrednost	p< 0,0001	

NE=nije procenjeno; HR= hazard ratio; CI= interval poverenja, ORR = stepen sveukupnog odgovora, PFS = preživljavanje bez progresije

^a procenjeno prema IRC-u

Manji udeo pacijenata lečenih ibrutinibom doživelo je klinički značajno pogoršanje simptoma limfoma u odnosu na temsirolimus (27% vs 52%) i vreme do pogoršanja simptoma se javilo sporije sa ibrutinibom u odnosu na temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

Slika 1: Kaplan-Meier kriva PFS (ITT populacija) u studiji MCL 3001



Subjects at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Imbruvica	139	114	101	83	77	45	34	8	5	0	0
Temsirolimus	141	93	69	45	33	19	11	3	1	0	0

—○— Imbruvica - -▲- - Temsirolimus

CLL

Pacijenti koji nisu bili prethodno lečeni od CLL

Monoterapija

Randomizovana, multicentrična, otvorena studija faze 3 (PCYC-1115-CA) sa lekom IMBRUVICA u odnosu na lek hlorambucil je sprovedena kod pacijenata od 65 godina i starijih koji nisu prethodno lečeni od CLL. Zahtev za pacijente starosti između 65 i 70 godina je bio prisutnost bar jednog komorbiditeta koji je onemogućavao primenu prve linije hemo-imunoterapije sa fludarabinom, ciklofosfamidom i rituksimabom. Pacijenti (n=269) su bili randomizovani u odnosu 1:1 u grupu koja je primila ili lek IMBRUVICA 420mg dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ili lek hlorambucil u početnoj dozi od 0,5mg/kg 1. i 15.dana u svakom ciklusu od 28 dana do maksimalnih 12 ciklusa, s dopuštanjem povećanja doze do 0,8mg/kg kod pacijenta na osnovu podnošljivosti. Posle potvrđene progresije bolesti, pacijenti na hlorambucilu su mogli preći na ibrutinib.

Medijana starosti je bila 73 godina (opseg od 65 do 90 godina starosti), 63% su bili muškarci i 91% su bili pripadnici bele rase. 91% pacijenata je imalo osnovni ECOG funkcionalni status od 0 do 1 i 9% je imalo ECOG funkcionalni status od 2. Ispitivanje je uključivalo 269 pacijenata sa CLL. Na početku, 45% pacijenata je imalo uznapredovali klinički stadijum (Rai stadijum III ili IV), 35% pacijenata je imalo najmanje jedan tumor ≥ 5 cm, 39% pacijenata je imalo anemiju na početku, 23% je imalo trombocitopeniju na početku, 65% je imalo povišeni $\beta 2$ mikroglobulin >3500 mikrogram/L, 47% imalo je CrCL < 60 mL/min, 20% pacijenata je imalo del11q. Kod 6% pacijenata se ispoljila mutacija 17p/tumorski proteina 53 (TP53), a 44% pacijenata je imalo nemutirani promenljivi region teških lanaca imunoglobulina (IGHV).

Preživljavanje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) procenjeno od strane IRC-a prema kriterijumima Međunarodne radionice o CLL (engl. *International Workshop on CLL*, IWCLL) pokazalo je statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije od 84% u grupi koja je primala lek IMBRUVICA. Rezultati efikasnosti studije PCYC-1115-CA su prikazani u tabeli 4 i Kaplan-Meierove krive za PFS i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) prikazani su na slikama 2 odnosno 3.

Statistički značajno održanje poboljšane vrednosti trombocita ili hemoglobina u populaciji predviđenoj za lečenje (eng. *intent to treat*, ITT) u korist ibrutiniba naspram hlorambucila. Kod pacijenata koji su imali na početku citopeniju, održano hematološko poboljšanje je bilo: trombociti 77,1% naspram 42,9%; hemoglobin 84,3% naspram 45,5% za ibrutinib, odnosno hlorambucil.

Tabela 4: Rezultati efikasnosti u studiji PCYC-1115-CA

Parametar efikasnosti	IMBRUVICA N=136	Hlorambucil N=133
PFS^a		
Broj događaja (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Medijana (95% CI), meseci	Nije dostignuta	18,9 (14,1; 22,0)
HR ^b (95% CI)	0,161(0,091;0,283)	
ORR^a(CR+PR)	82,4%	35,3%
P-vrednost	<0,0001	
OS^b		
Broj smrtnih slučajeva	3(2,2)	17(12,8)
HR (95%CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

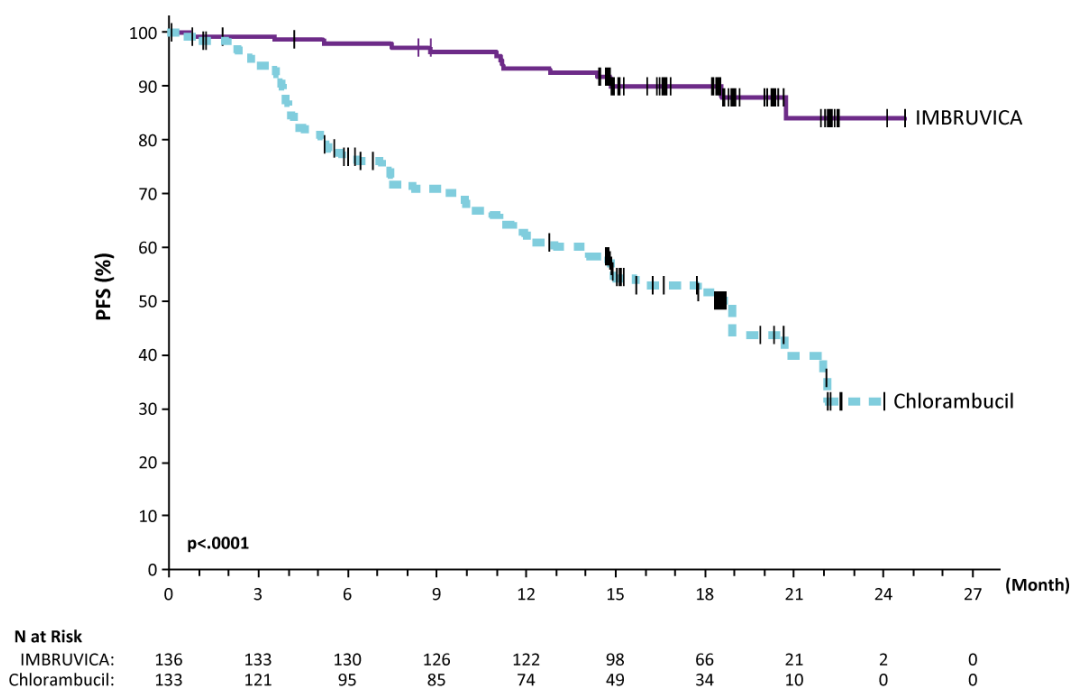
CI= interval poverenja; HR= hazard ratio; CR = kompletan odgovor; ORR = stepen sveukupnog odgovora, OS =ukupno preživljavanje, PFS = preživljavanje bez progresije

PR = delimični odgovor;

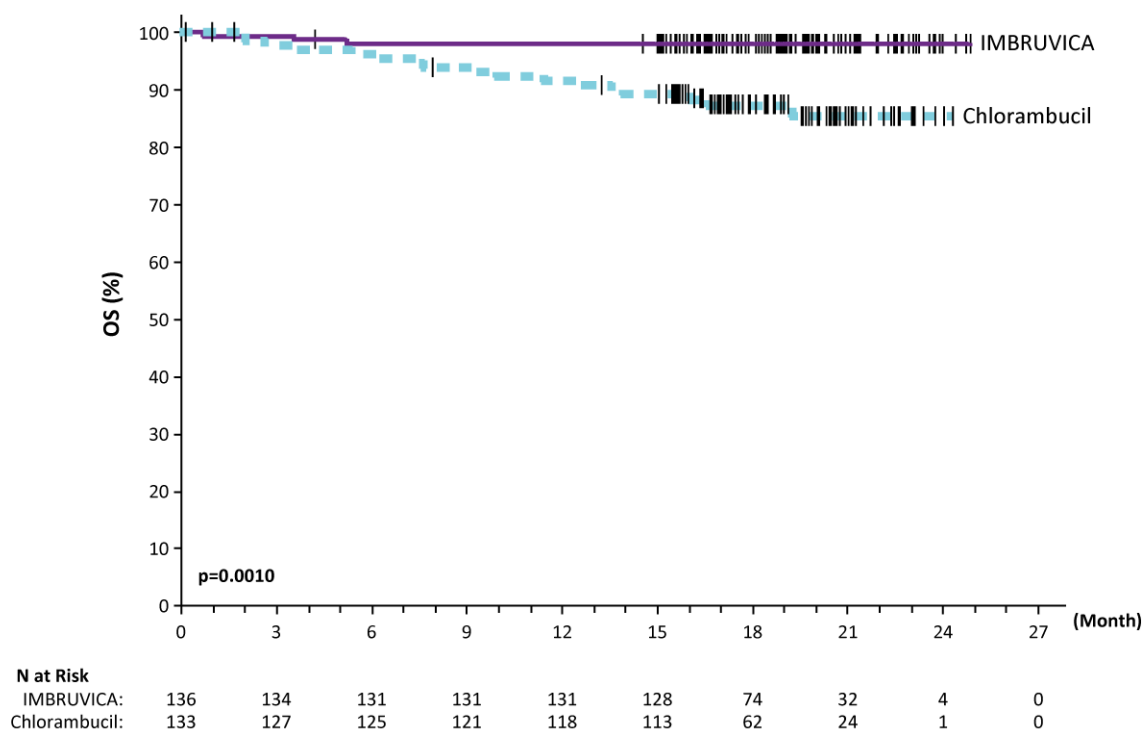
^aprocenjeno prema ICR-u, medijana praćenja 18,4 meseci;

^cMedijana OS nije dostignuta za obe grupe. p<0,005 za OS.

Slika 2: Kaplan-Meier kriva PFS (ITT populacija) u studiji PCYC-1115-CA



Slika 3: Kaplan-Meier kriva OS (ITT populacija) u studiji PCYC-1115-CA



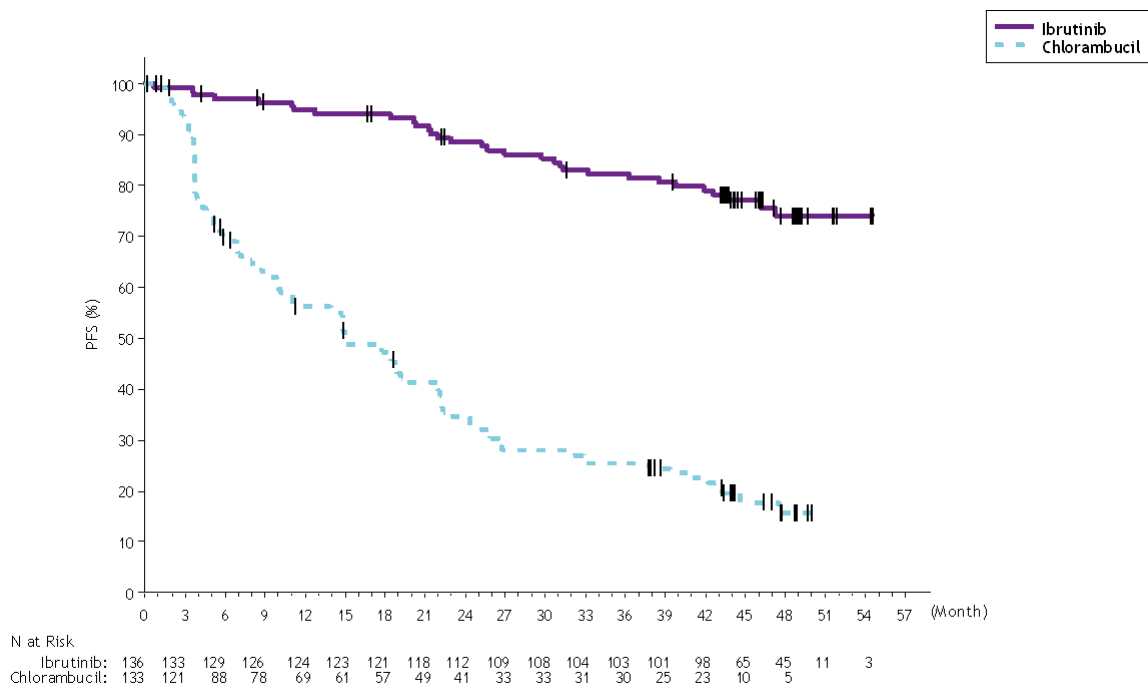
48-meseći kontrolnog praćenja

Sa medijanom kontrolnog praćenja u trajanju od 48 meseci u studiji PCYC-1115-CA i u produžetku ove studije, prema proceni istraživača je zabeleženo smanjenje od 86% u parametrima rizika od smrti ili progresije kod pacijenata u grupi koja je primala lek IMBRUVICA. Medijana PFS po proceni istraživača nije dostignuta u grupi koja je primala lek IMBRUVICA i iznosila je 15 meseci [95% CI (10,22; 19,35)] u grupi koja je primala hlorambucil; (HR=0,14 [95% CI (0,09; 0,21)]). Četvorogodišnja procena PFS iznosila je 73,9% u grupi koja je primala lek IMBRUVICA odnosno 15,5% u grupi koja je primala hlorambucil. Ažurirana Kaplan-Majerova kriva za PFS prikazana je na Slici 4.

ORR po proceni istraživača iznosila je 91,2% u grupi koja je primala lek IMBRUVICA odnosno 36,8% u grupi koja je primala hlorambucil. Stopa CR po kriterijumima IWCLL bila je 16,2% u grupi koja je primala lek IMBRUVICA u poređenju sa 3,0% u grupi koja je primala hlorambucil. U vreme dugoročnog kontrolnog praćenja ukupno 73 ispitanika (54,9%) prvobitno randomizovanih da primaju hlorambucil naknadno su počeli da primaju ibrutinib kao unakrsnu terapiju. Kaplan-Majerova procena OS posle 48 meseci iznosila je 85,5% u grupi koja je primala lek IMBRUVICA.

Terapijsko dejstvo ibrutiniba u studiji PCYC-1115-CA bilo je dosledno u svim grupama visoko-rizičnih pacijenata sa mutacijama del 17p/TP53, del 11q, i/ili nemutiranim IGHV.

Slika 4: Kaplan-Majerova kriva PFS (populacija ITT) u studiji PCYC-1115-CA sa 48 meseci kontrolnog praćenja



Kombinovana terapija

Bezbednost i efikasnost leka IMBRUVICA kod pacijenata sa prethodno nelečenom CLL/SLL dodatno su procenjivani u randomizovanoj, multi-centričnoj, otvorenoj studiji faze 3 (PCYC-1130-CA) u kojoj je lek IMBRUVICA primenjivan u kombinaciji sa obinutuzumabom, a ova terapija je poređena sa kombinacijom hlorambucila i obinutuzumaba. U ovu studiju su uključivani pacijenti sa najmanje navršених 65 godina života ili <65 godina starosti sa istovremenim pratećim medicinskim stanjima, oslabljenom funkcijom bubrega mereno klirensom kreatinina od <70 mL/min, ili prisustvom mutacije del17p/TP53. Pacijenti (n=229) su randomizovani u odnosu 1:1 da primaju ili lek IMBRUVICA 420 mg dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ili hlorambucil u dozi od 0,5 mg/kg 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa, tokom ukupno 6 ciklusa. U obe grupe, pacijenti su primali 1000 mg obinutuzumaba 1., 8. i 15. dana prvog ciklusa, a potom prvog dana u narednih 5 ciklusa (ukupno 6 ciklusa, svaki po 28 dana). Prva doza obinutuzumaba podeljena je između prvog 1 (100 mg) i drugog dana (900 mg).

Medijana starosti iznosila je 71 godinu (raspon od 40 do 87 godina), 64% su bili muškarci, i 96% su bili bele rase. Svi pacijenti su na početku imali ECOG performans status 0 (48%) ili 1-2 (52%). Na početku studije, 52% su imali odmakli klinički stadijum (Rai stadijum III ili IV), 32% pacijenata su imali masivnu bolest (≥ 5 cm), 44% su na početku imali anemiju, 22% su na početku imali trombocitopeniju, 28% su imali CrCL <60 mL/min, a medijana kumulativnog skora za ocenu bolesti za gerijatrijske pacijente (CIRS-G) iznosila je 4 (raspon od 0 do 12). Na početku studije, 65% pacijenata je imalo CLL/SLL sa visokim faktorima rizika (mutacija del17p/TP53 [18%], del11q [15%], ili nemutirani IGHV [54%]).

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) procenjeno je pomoću IRC u skladu sa kriterijumima IWCLL i ukazalo na 77% statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti u grupi koja je primala lek IMBRUVICA. Sa medijanom kontrolnog praćenja od 31 meseca, medijana PFS nije dostignuta u grupi koja je primala lek IMBRUVICA+obinutuzumab, a iznosila je 19 meseci u grupi koja je primala hlorambucil + obinutuzumab. Rezultati efikasnosti u studiji PCYC-1130-CA prikazani su na Tabeli 5 a Kaplan-Majerova kriva za PFS prikazana je na Slici 5.

Tabela 5: Rezultati efikasnosti u studiji PCYC-1130-CA

Krajnja tačka	IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113	Hlorambucil+Obinutuzumab N=116
Preživljavanje bez progresije^a		
Broj događaja (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Medijana (95% CI), meseci	Nije dostignuta	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Ukupna stopa odgovora^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

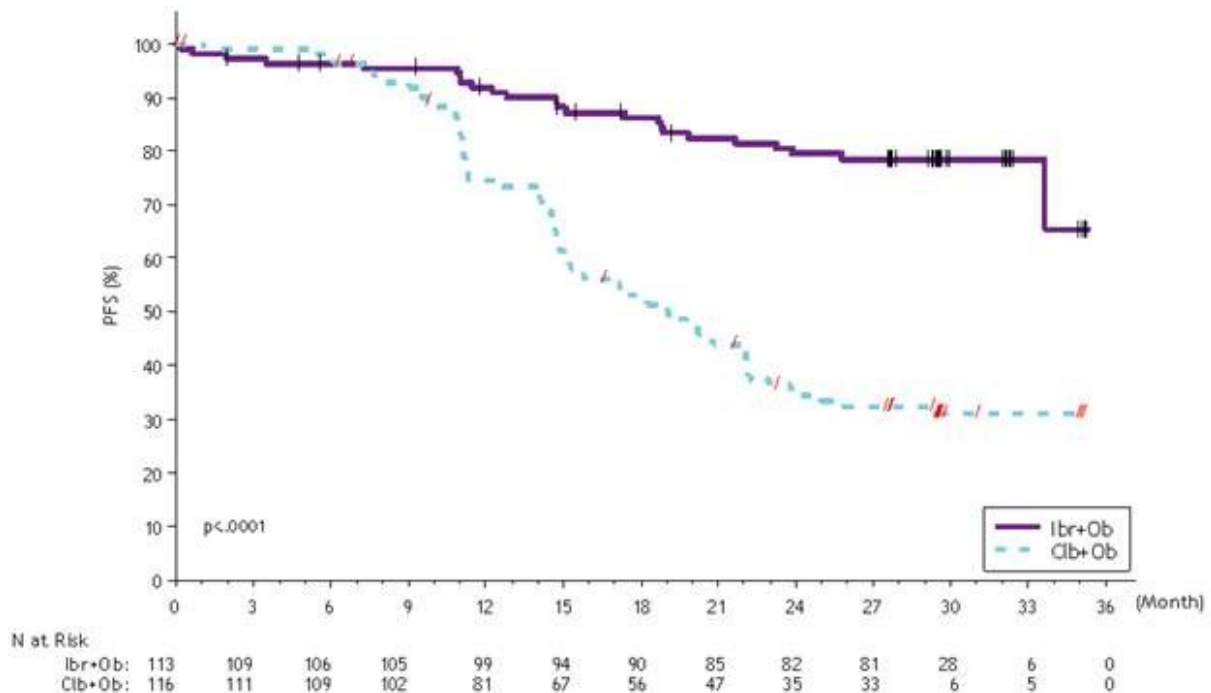
CI= interval pouzdanosti; HR= odnos rizika; CR=kompletni odgovor; PR=parcijalni odgovor.

^a Procena IRC.

^b Uključuje jednog pacijenta u grupi lek IMBRUVICA+obinutuzumab sa kompletnim odgovorom i nekompletnim oporavkom koštane srži (CRi).

^c PR=PR+nPR.

Slika 5: Kaplan-Majerova kriva PFS (populacija ITT) u studiji PCYC-1130-CA



Terapijsko dejstvo ibrutiniba bilo je ujednačeno u svim visoko-rizičnim populacijama CLL/SLL (mutacije del 17p/TP53, del 11q, ili nemutirani IGHV), sa PFS HR od 0,15 [95% CI (0,09; 0,27)], kako je prikazano na Tabeli 6. Procene dvogodišnje stope PFS za visoko-rizične populacije CLL/SLL iznosile su 78,8% [95% CI (67,3; 86,7)] u grupi lek IMBRUVICA+obinutuzumab odnosno 15,5% [95% CI (8,1; 25,2)] u grupi koja je primala hlorambucil+obinutuzumab.

Tabela 6: Analiza PFS po podgrupama (Studija PCYC-1130-CA)

	N	Odnos rizika	95% CI
Svi ispitanici	229	0,231	0,145; 0,367
Visokorizični (del17p/TP53/del11q/nemutirani IGHV)			
Ima	148	0,154	0,087; 0,270
Nema	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Ima	41	0,109	0,031; 0,380
Nema	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Ostale	162	0,302	0,176; 0,520
Nemutirani IGHV			
Ima	123	0,150	0,084; 0,269
Nema	91	0,300	0,120; 0,749
Starost			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Masivna bolest			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai stadijum			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG po CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio zasnovan na nestratifikovanoj analizi.

Reakcija na infuziju (bilo kog stepena) zabeležena je kod 25% pacijenata koji su primali kombinaciju lek IMBRUVICA+obinutuzumab i kod 58% pacijenata koji su primali kombinaciju hlorambucil+obinutuzumab. Ozbiljne reakcije na infuziju 3. ili višeg stepena zabeležene su kod 3% pacijenata koji su primali kombinaciju lek IMBRUVICA+obinutuzumab i kod 9% pacijenata koji su primali hlorambucil+obinutuzumab.

Bezbednost i efikasnost leka IMBRUVICA kod pacijenata sa prethodno nelečenim CLL ili SLL je dalje procenjivana u randomizovanom, multicentričnom, otvorenom kliničkom ispitivanju Faze 3 (E1912) za lek IMBRUVICA u kombinaciji sa rituksimabom (IR) naspram standardne hemo-imunoterapije fludarabinom, ciklofosfamidom i rituksimabom (FCR). U studiju su bili uključeni prethodno nelečeni pacijenti sa CLL ili SLL starosti 70 godina ili mlađi. Pacijenti sa del17p su bili isključeni iz studije. Pacijenti (n=529) su bili randomizovani u odnosu 2:1 da primaju ili IR ili FCR. Lek Imbruvica je primenjivan u dozi od 420 mg dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Fludarabim je primenjivan u dozi od 25 mg/m², i ciklofosfamid je primenjivan u dozi od 250 mg/m², oba u danima 1, 2 i 3 Ciklusa 1-6. Primena rituksimaba je započeta u Ciklusu 2 u IR grupi i u Ciklusu 1 u FCR grupi i primenjivan je u dozi od 50 mg/m² u danu jedan prvog ciklusa, 325 mg/m² u danu 2 prvog ciklusa, i 500 mg/m² u danima 1 do 5 narednih ciklusa, u ukupno 6 ciklusa. Svaki ciklus je trajao 28 dana.

Medijana starosti je iznosila 58 godina (opseg 28 do 70 godina), 67% su bili muškarci, i 90% su bili bele rase. Svi pacijenti su imali početni ECOG performans status 0 i 1 (98%) ili 2 (2%). Na početku je 43% pacijenata imalo Rai Status III ili IV, a 59% pacijenata je imalo CLL/SLL sa visokim faktorima rizika (TP53 mutacija [6%], del11q [22%], ili nemutirani IGHV [53%]).

Sa medijanom praćenja od 37 meseci u studiji, rezultati efikasnosti za E1912 su prikazani u Tabeli 7. Kaplan Majerova kriva PFS, procenjena prema IWCLL kriterijumima i OS su prikazani na Slikama 6 i 7, redom.

Tabela 7: Rezultati efikasnosti iz studije E1912

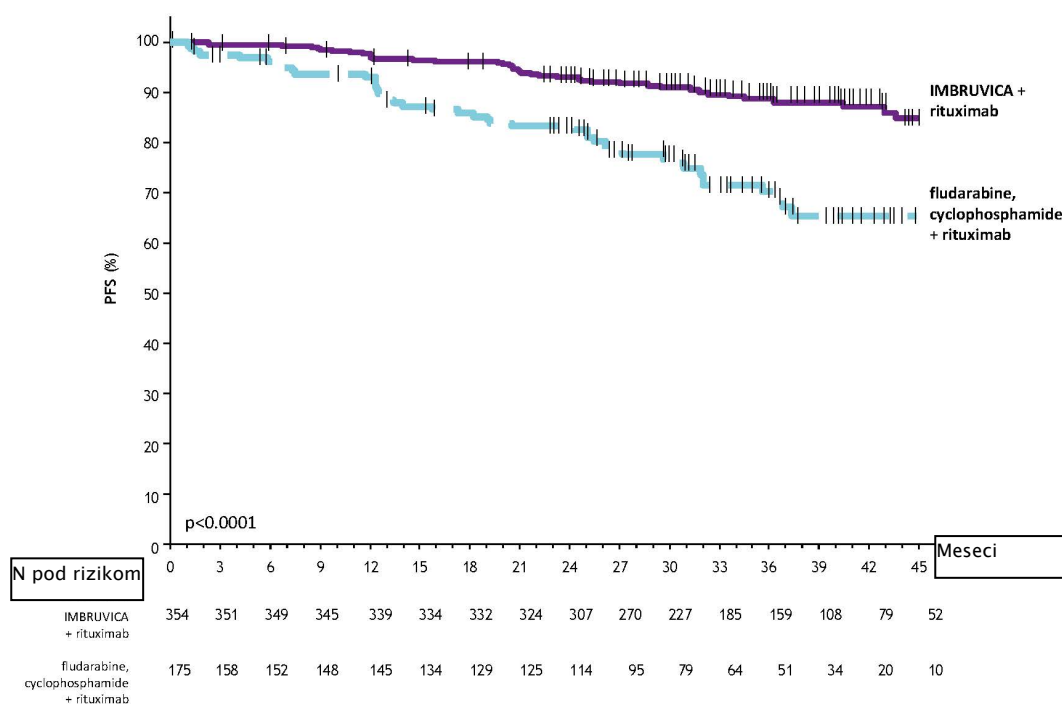
Ishod	Ibrutinib+rituksimab (IR) N=354	Fludarabin, ciklofosamid i rituksimab (FCR) N=175
Preživljavanje bez progresije		
Broj događaja (%)	41 (12)	44 (25)
Progresija bolesti	39	38
Smrtni ishodi	2	6
Medijana (95% CI), meseci	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95% CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-vrednost ^a	<0,0001	
Ukupno preživljavanje		
Broj smrtnih ishoda (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-vrednost ^a	0,0007	
Ukupni stepen odgovora^b (%)	96,9	85,7

^a P-vrednost je iz nestratifikovanog log-rank testa.

^b Procena istraživača.

HR = odnos rizika; NE = ne može se proceniti

Slika 6: Kaplan-Majerova kriva PFS (populacija ITT) u ispitivanju E1912



Terapijski efekti ibrutiniba su bili konzistentni u CLL/SLL populaciji sa visokim rizikom (TP53 mutacija, del11q, ili nemutirani IGHV), sa PFS HR 0,23 [95% CI (0,13; 0,40)], p < 0,0001 kao što je

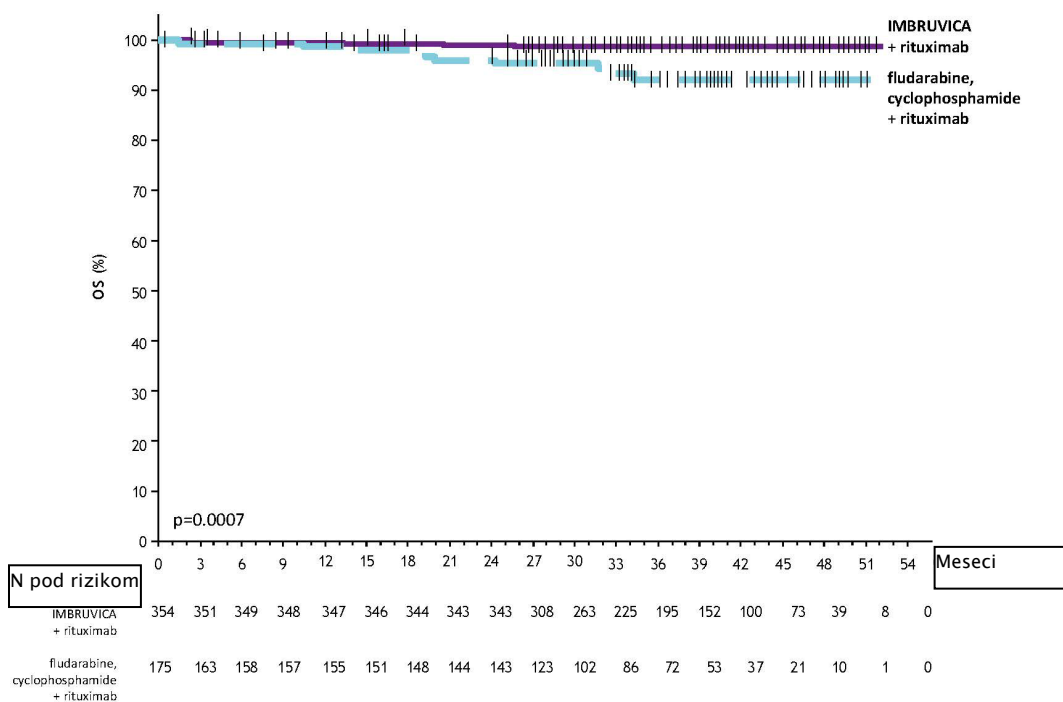
prikazano u Tabeli 8. Procenjen trogodišnji stepen PFS za CLL/SLL populaciju sa visokim rizikom je iznosio 90,4% [95% CI (85,4; 93,7)] i 60,3% [95% CI (46,2; 71,8)] u IR i FCR grupi redom.

Tabela 8: Analiza podgrupa PFS (Ispitivanje E1912)

	N	Odnos rizika	95% CI
Svi ispitanici	529	0,340	0,222; 0,522
Visoki rizik (TP53/del11q/nemutirani IGHV)			
Da	313	0,231	0,132; 0,404
Ne	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Da	117	0,199	0,088; 0,453
Ne	410	0,433	0,260; 0,722
Nemutirani IGHV			
Da	281	0,233	0,129; 0,421
Ne	112	0,741	0,276; 1,993
Veličina bolesti			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai stadijum			
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

Hazard ratio na osnovu nestratifikovane analize

Slika 7: Kaplan – Majerova kriva OS (populacija ITT) u ispitivanju E1912.



Fiksno trajanje kombinovane terapije

Bezbednost i efikasnost fiksnog trajanja terapije lekom IMBRUVICA u kombinaciji sa venetoklaksom u poređenju sa hlorambucilom u kombinaciji sa obinutuzumabom kod pacijenata sa prethodno

nelečenom CLL procenjivani su u randomizovanom otvorenom kliničkom ispitivanju faze 3 (CLL3011). U kliničko ispitivanje su uključeni pacijenti sa prethodno nelečenom CLL starosti od 65 godina ili stariji, i odrasli pacijenti <65 godina sa skorom CIRS >6 ili CrCL ≥ 30 do <70 mL/min. Pacijenti sa del 17p ili poznatim mutacijama TP53 bili su isključeni. Pacijenti (n=211) su randomizovani u odnosu 1:1 da primaju ili lek IMBRUVICA u kombinaciji sa venetoklaksom ili hlorambucil u kombinaciji sa obinutuzumabom. Pacijenti u grupi koja je primala lek IMBRUVICA sa venetoklaksom primali su lek IMBRUVICA kao monoterapiju tokom 3 ciklusa, a nakon toga lek IMBRUVICA u kombinaciji sa venetoklaksom 12 ciklusa (uključujući i 5 ciklusa planiranih za titraciju doze). Svaki ciklus je trajao 28 dana. Lek IMBRUVICA je primenjivan u dozi od 420 mg na dan. Venetoklaks je primenjivan jednom dnevno, počevši sa 20 mg nedelju dana, potom i jednoj nedelji u dozama od 50 mg, 100 mg, i 200 mg, i na kraju sa preporučenom dnevnom dozom od 400 mg. Pacijenti randomizovani da primaju hlorambucil plus obinutuzumab primali su terapiju tokom 6 ciklusa. Obinutuzumab je primenjen u dozi od 1000 mg prvog, 8. i 15. dana u 1. ciklusu. Od 2. do 6. ciklusa, doza od 1000 mg obinutuzumaba primenjivana je prvog dana. Hlorambucil je primenjivan u dozi od 0,5 mg/kg telesne težine prvog i 15. dana od 1. do 6. ciklusa. Pacijenti sa potvrđenom progresijom po kriterijumima IWCLL po završetku bilo kog od režima fiksnog trajanja mogli su da primaju lek IMBRUVICA kao monoterapiju.

Medijana starosti bila je 71 godina (raspon od 47 do 93 godine), 58% su bili muškarci, i 96% bele rase. Svi pacijenti su na početku imali ECOG performans status 0 (35%), 1 (53%), ili 2 (12%). Na početku, 18% pacijenata su imali CLL sa del 11q, a 52% sa nemutiranim IGHV.

Na početnoj proceni rizika od sindroma lize tumora, 25% pacijenata je imalo visoko tumorsko opterećenje. Posle 3 ciklusa uvodne monoterapije lekom IMBRUVICA, 2% pacijenata je imalo visoko tumorsko opterećenje. Visoko tumorsko opterećenje se opisuje kao bilo koji limfni čvor veličine ≥ 10 cm; ili bilo koji limfni čvor veličine ≥ 5 cm i apsolutni broj limfocita $\geq 25 \times 10^9/L$.

Sa medijanom dužine praćenja od 28 meseci, rezultati efikasnosti za studiju CLL3011 koje je procenjivao Nezavisni odbor za praćenje (IRC) u skladu sa kriterijumima IWCLL prikazani su na Tabeli 9, Kaplan-Majerova kriva za PFS prikazana je na Slici 8, a stope negativnosti minimalne rezidualne bolesti (MRD) prikazane su na Tabeli 10.

Tabela 9: Rezultati efikasnosti u studiji CLL3011

Krajnja tačka^a	IMBRUVICA Venetoklaks N=106	+ Hlorambucil + Obinutuzumab N=105
Preživljavanje bez progresije		
Broj događaja (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Medijana (95% CI), meseci	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13, 0,36)	
Vrednost p ^b	<0,0001	
Stopa kompletnog odgovora (%)^c	38,7	11,4
95% CI	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
Vrednost p ^d	<0,0001	
Sveukupna stopa odgovora (%) ^c	86,8	84,8
95% CI	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a Na osnovu procene IRC

^b Vrednost p na osnovu stratifikovanog log-rank testa

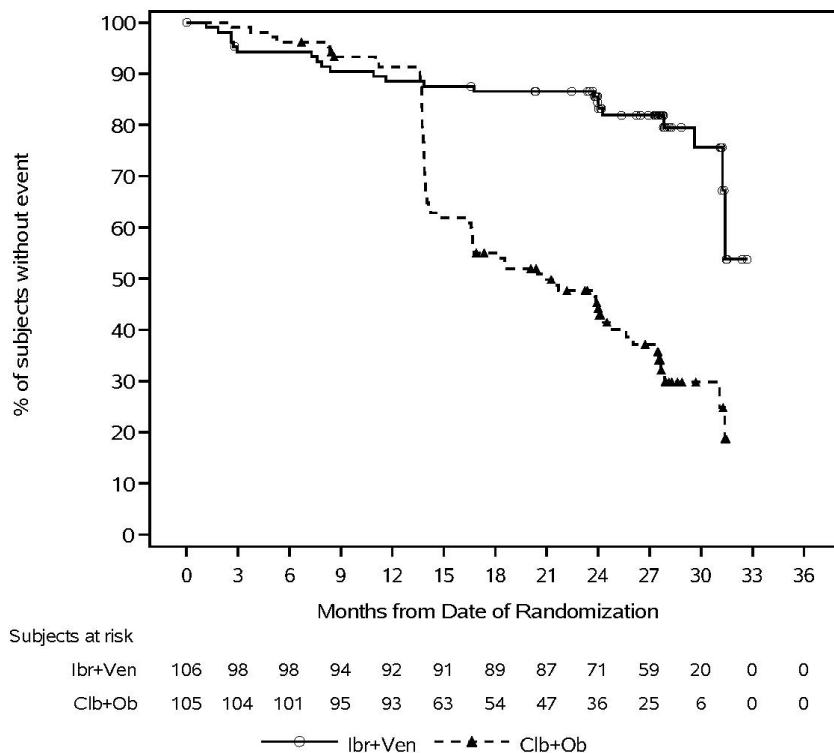
^c Uključuje 3 pacijenta iz grupe koja je primala IMBRUVICA + venetoklaks sa kompletnim odgovorom i nekompletnim oporavkom koštane srži (CRi)

^d Vrednost p na osnovu Cochran-Mantel-Haenszel testa hi kvadrata

^e Sveukupni odgovor = CR+CRi+nPR+PR

CR = kompletni odgovor; CRi = kompletni odgovor i nekompletni oporavak koštane srži; HR = odnos rizika; NE = ne može se proceniti; nPR = nodularni parcijalni odgovor; PR = parcijalni odgovor

Slika 8: Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije (populacija ITT) kod pacijenata sa CLL u studiji CLL3011



Terapijsko dejstvo kombinacije leka IMBRUVICA sa venetoklaksom bilo je dosledno u visokorizičnoj populaciji CLL (mutacija TP53, del 11q, ili nemutirani IGHV), sa PFS HR 0,23 [95% CI (0,13; 0,41)]. Podaci o ukupnom preživljavanju još nisu kompletni. Sa medijanom praćenja od 28 meseci, nije bilo značajne razlike između terapijskih grupa sa ukupno 23 smrti: 11 (10,4%) u grupi koja je primala lek IMBRUVICA plus venetoklaks i 12 (11,4%) u grupi koja je primala hlorambucil plus obinutuzumab uz OS HR 1,048 [95% CI (0,454; 2,419)]. Posle 6 meseci dodatnog praćenja, 11 (10,4%) smrti je zabeleženo u grupi koja je primala lek IMBRUVICA plus venetoklaks a 16 (15,2%) u grupi koja je primala hlorambucil plus obinutuzumab pri čemu je OS HR procenjena na 0,760 [95% CI (0,352; 1,642)].

Tabela 10: Stope negativnosti minimalne rezidualne bolesti u studiji CLL3011

	Test NGS ^a		Protočna citometrija ^b	
	IMBRUVICA + Venetoklaks N=106	Hlorambucil + Obinutuzumab N=105	IMBRUVICA + Venetoklaks N=106	Hlorambucil + Obinutuzumab N=105
Stopa negativnosti MRD				
Koštana srž, 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)

Vrednost p	<0,0001			
Periferna krv, 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)
Stope negativnosti MRD tri meseca po završetku terapije				
Koštana srž, 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)
Periferna krv, 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)

Vrednost p je izračunata na osnovu Cochran-Mantel-Haenszel lovog testa hi kvadrata. Vrednost p za stopu negativnosti MRD u koštanoj srži na osnovu testa NGS bila je primarna analiza MRD.

^a Na osnovu praga od 10^{-4} korišćenjem eseja za sekvencioniranje naredne generacije (clonoSEQ)

^b MRD je procenjivana protočnom citometrijom periferne krvi ili koštane srži u centralnoj laboratoriji. Definicija negativnog statusa bila je <1 CLL ćelija na 10000 leukocita ($<1 \times 10^4$).

CI = interval pouzdanosti; NGS = sekvencioniranje naredne generacije

Dvanaest meseci po završetku terapije, stope negativnosti MRD u perifernoj krvi bila je 49,1% (52/106) na testu NGS i 54,7% (58/106) na protočnoj citometriji kod pacijenata lečenih kombinacijom IMBRUVICA plus venetoklaks, a u odgovarajućoj vremenskoj tački iznosila je 12,4% (13/105) na testu NGS i 16,2% (17/105) na protočnoj citometriji kod pacijenata lečenih kombinacijom hlorambucil plus obinutuzumab.

TLS je bila zabeležena kod 6 pacijenata lečenih kombinacijom hlorambucil sa obinutuzumabom, a nije bilo slučajeva TLS kod pacijenata lečenih kombinacijom lekom IMBRUVICA plus venetoklaks.

Bezbednost i efikasnost fiksnog trajanja terapije lekom IMBRUVICA u kombinaciji sa venetoklaksom kod pacijenata sa prethodno nelečenom CLL dodatno su procenjivani u kohorti pacijenata u jednoj multicentričnom ispitivanju faze 2 (PCYC-1142-CA). Ovo kliničko ispitivanje je uključivalo prethodno nelečene pacijente sa CLL starosti do 70 godina. U kliničko ispitivanje je uključeno 323 pacijenata, od kojih su 159 pacijenata raspoređeni da primaju terapiju fiksnog trajanja koja se sastojala od 3 ciklusa monoterapije lekom IMBRUVICA posle čega je sledio lek IMBRUVICA u kombinaciji sa venetoklaksom tokom 12 ciklusa ((uključujući i 5 ciklusa planiranih za titraciju doze). Svaki ciklus je trajao 28 dana. Lek IMBRUVICA je primenjivan u dozi od 420 mg na dan. Venetoklaks je primenjivan jednom dnevno, počevši sa 20 mg nedelju dana, potom jedna nedelja sa dozama od 50 mg, 100 mg, i 200 mg, i na kraju sa preporučenom dnevnom dozom od 400 mg. Pacijenti sa potvrđenom progresijom po kriterijumima IWCLL po završetku bilo kog od režima fiksnog trajanja mogli su da primaju lek IMBRUVICA kao monoterapiju.

Medijana starosti iznosila je 60 godina (raspon od 33 do 71 godine), 67% su bili muškarci, i 92% bele rase. Na početku kliničkog ispitivanja, svi pacijenti su imali ECOG performans status 0 (69%) ili 1 (31%). Na početku kliničkog ispitivanja, 13% pacijenata su imali del 17p, 18% su imali del 11q, 17% su imali 17p/TP53, 56% nemutirani IGHV i 19% složeni kariotip. Na početnoj proceni za rizik od sindroma lize tumora, 21% pacijenata imali su visoko tumorsko opterećenje.

Posle 3 ciklusa uvodne monoterapije lekom IMBRUVICA, 1% pacijenata je imalo visoko tumorsko opterećenje. Visoko tumorsko opterećenje se opisuje kao svaki limfni čvor veličine ≥ 10 cm; ili svaki limfni čvor veličine ≥ 5 cm i apsolutni broj limfocita $\geq 25 \times 10^9/L$.

Sa medijanom dužine praćenja od 28 meseci, rezultati efikasnosti za studiju PCYC-1142-CA koje je procenjivao Nezavisni odbor za praćenje (IRC) u skladu sa kriterijumima IWCLL prikazani su na Tabeli 11, a stope negativnosti minimalne rezidualne bolesti (MRD) prikazane su na Tabeli 12.

Tabela 11: Rezultati efikasnosti u studiji PCYC 1142-CA (kohorta fiksnog trajanja lečenja)

Krajnja tačka ^a	IMBRUVICA + Venetoklaks	
	Bez 17p (N=136)	Svi (N=159)
Ukupna stopa odgovora, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Stopa kompletnog odgovora, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Srednje trajanje CR, meseci (raspon) ^d	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^a Na osnovu procene IRC

^bUkupni odgovor = CR + CRi + nPR + PR

^c Uključuje 3 pacijenta sa kompletnim odgovorom i nekompletnim oporavkom koštane srži (CRi)

^d A '+' znak uključuje cenzurisano (isključeno) opažanje

CR = kompletni odgovor; CRi = kompletni odgovor i nekompletni oporavak koštane srži; nPR = nodularni parcijalni odgovor; PR = parcijalni odgovor; NE = ne može se proceniti

Tabela 12: Stope negativnosti minimalne rezidualne bolesti u studiji PCYC 1142-CA (kohorta fiksnog trajanja lečenja)

Krajnja tačka	IMBRUVICA + Venetoklaks	
	Bez Del 17p (N=136)	Svi (N=159)
Stopa negativnosti MRD		
Koštana srž, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Periferna krv, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Stopa negativnosti MRD tri meseca po završetku lečenja		
Koštana srž, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Periferna krv, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD je procenjivana protočnom citometrijom periferne krvi ili koštane srži u centralnoj laboratoriji. Definicija negativnog statusa bila je <1 CLL ćelija na 10000 leukocita (<1×10⁴).

CI = interval pouzdanosti;

Kod pacijenata sa mutacijom del 17p/TP53 (n=27) u studiji PCYC-1142-CA ukupna stopa odgovora na osnovu procene IRC bila je 96,3%; stopa kompletnog odgovora bila je 55,6%, a trajanje medijane kompletnog odgovora nije dostignuto (raspon od 4,3 do 22,6 meseci). Stopa negativnosti MRD kod

pacijenata sa mutacijom del 17p/TP53 3 meseca po okončanju terapije bila je 40,7% u koštanoj srži i 59,3% u perifernoj krvi.

Nije zabeležen nijedan slučaj TLS koji su primali lek IMBRUVICA u kombinaciji sa venetoklaksom.

Pacijenti sa CLL koji su primili prethodno bar jednu terapiju

Monoterapija

Bezbednost i efikasnost leka IMBRUVICA kod pacijenata sa CLL pokazani su u jednom nekontrolisanom ispitivanju, i jednom randomizovanom, kontrolisanom ispitivanju. Otvoreno, multicentrično ispitivanje (PCYC-1102-CA) uključilo je 51 pacijenata sa recidivirajućom ili refraktornom CLL, koji su primali 420 mg jednom dnevno. IMBRUVICA je primenjivana do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Medijana starosti pacijenata bila je 68 godina (raspon od 37 do 82 godina), medijana vremena od postavljanja dijagnoze bila je 80 meseci, a medijana broja prethodnih terapija bila je 4 (raspon od 1 do 12 terapija), uključujući 92,2% koji su prethodno primali nukleozidne analoge, 98,0% su prethodno primali rituksimab, 86,3% su prethodno primali alkilirajući lek, 39,2% su prethodno primali bendamustin, a 19,6% ofatumumab. Na početku, 39,2% pacijenata su imali Rai Stadijum IV, 45,1% masivnu bolest (≥ 5 cm), 35,3% deleciju 17p, a 31,4% deleciju 11q.

ORR je procenjivan u skladu sa kriterijumima 2008 IWCLL od strane istraživača i IRC. Posle medijane trajanja praćenja od 16,4 meseci, ORR po proceni IRC za 51 pacijenta koji imaju recidivirajući ili refraktorni oblik bolesti je iznosio 64,7% (95% CI: 50,1%; 77,6%), svi su imali PR. ORR uključujući PR sa limfocitozom postignut je kod 70,6%. Medijana vremena do odgovora bila je 1,9 meseci. DOR se kretalo u rasponu od 3,9 do 24,2+ meseci. Medijana DOR nije dostignuto.

Jedno randomizovano, multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 u kome je lek IMBRUVICA upoređen sa ofatumumabom (PCYC-1112-CA) sprovedeno je kod pacijenata sa recidivirajućom ili refraktornom CLL. Pacijenti (n = 391) su randomizovani u odnosu 1:1 da primaju ili lek IMBRUVICA 420 mg na dan do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti, ili ofatumumab do maksimalno 12 doza (300/2000 mg). Pedeset-sedam pacijenata je randomizovano da prima ofatumumab, a onda po progresiji bolesti prebačeno da prima lek IMBRUVICA. Medijana godina starosti pacijenata bila je 67 (raspon od 30 do 88 godina), 68% su bili muškarci, i 90% bele rase. Svi pacijenti su na početku studije imali ECOG „performans“ status 0 ili 1. Medijana vremena od postavljanja dijagnoze bilo je 91 mesec a medijana broja prethodnih terapija 2 (raspon od 1 do 13 terapija). Na početku, 58% pacijenata je imalo bar jedan tumor ≥ 5 cm. Trideset-dva procenta pacijenata imalo je deleciju 17p (gde je 50% pacijenata imalo mutaciju u vidu delecije 17p/TP53), 24% deleciju 11q, i 47% pacijenata je imalo nemutiraniIGHV.

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) po proceni IRC u skladu sa kriterijumima IWCLL ukazalo je na 78% statistički značajno smanjenje rizika od smrti ili progresije za pacijente u grupi koja je primala lek IMBRUVICA. Analiza sveukupnog preživljavanja (OS) pokazala je 57% statistički značajno smanjenje rizika od smrti u grupi koja je primala lek IMBRUVICA. Rezultati efikasnosti u studiji PCYC-1112-CA prikazani su na Tabeli 13.

Tabela 13: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa hroničnom limfocitnom leukemijom (Studija PCYC-1112-CA)

Parametar efikasnosti	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Medijana trajanja preživljavanja bez progresije bolesti	Nije dostignuto	8,1 meseci
	HR = 0,215 [95% CI: 0,146; 0,317]	
Ukupno preživljavanje ^a	HR = 0,434 [95% CI: 0,238; 0,789] ^b HR = 0,387 [95% CI: 0,216; 0,695] ^c	
Ukupni stepen odgovora ^{d, e} (%)	42,6	4,1
Ukupni stepen odgovora uključujući PR sa limfocitozom ^d (%)	62,6	4,1

HR= odnos rizika; CI= interval poverenja; PR = delimični odgovor;

^a Medijana OS nije dostignuta u obe grupe. $p < 0,005$ za OS.

^b Pacijenti randomizovani da primaju ofatumumab su isključeni iz analize kada su počeli da primaju lek IMBRUVICA, ako je relevantno.

^c Analiza osetljivosti u kojoj pacijenti prebačeni iz grupe koja je primala ofatumumab nisu isključeni na dan dobijanja prve doze leka IMBRUVICA.

^d Po IRC. Za potvrdu odgovora bilo je potrebno ponavljanje snimaka na skeneru (CT).

^e Svi postignuti PR; $p < 0,0001$ za ORR.

Medijana kontrolnog praćenja u studiji iznosila je 9 meseci.

Efikasnost je bila slična za sve ispitane subgrupe, uključujući i kod pacijenata sa delecijom 17p i bez nje, što je bio prethodno definisani faktor za stratifikaciju (Tabela 14)

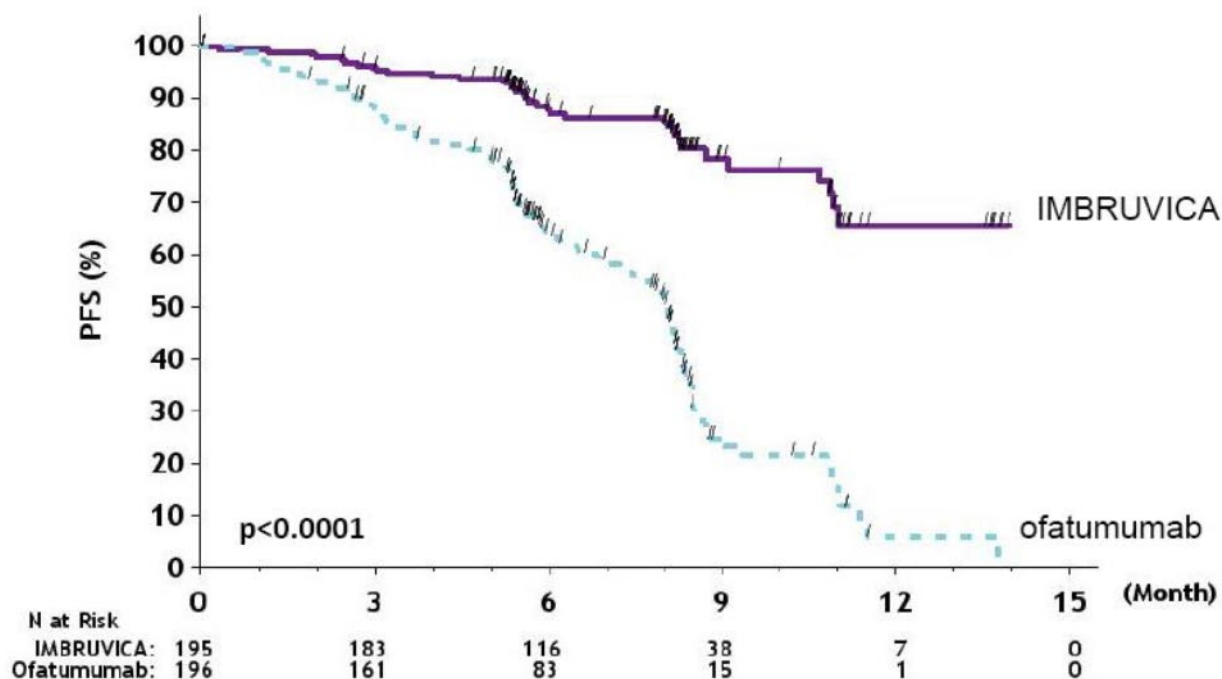
Tabela 14: Analiza podgrupa po preživljavanju bez progresije bolesti (Studija PCYC-1112-CA)

	N	Hazard ratio	95% CI
Svi ispitanici	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Da	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refraktorna bolest na purinske analoge			
Da	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Godine starosti			
<65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Broj prethodnih terapija			
<3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≤3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Masivna bolest			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Odnos rizika na osnovu ne-stratifikovane analize

Kaplan Majerova kriva PFS prikazana je na Slici 9.

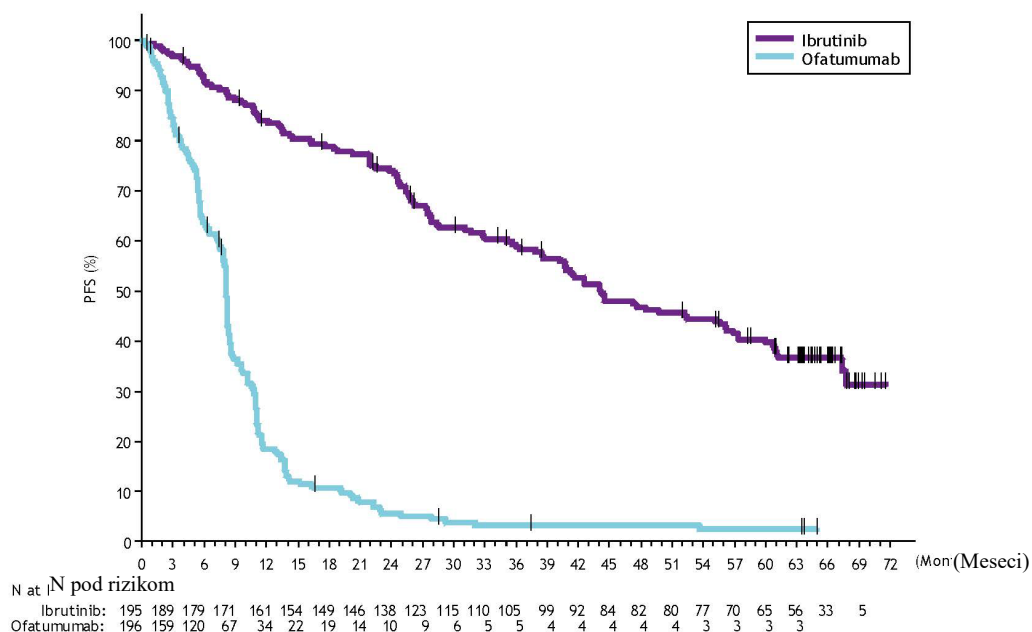
Slika 9: Kaplan-Majerova kriva preživljavanja bez progresije bolesti (ITT populacija) u Studiji PCYC-1112-CA



Završna analiza nakon 65 meseci kontrolnog praćenja

Sa medijanom kontrolnog praćenja od 65 meseci u studiji PCYC-1112-CA, kod pacijenata u grupi koja je primala lek IMBRUVICA zabeleženo je 85% smanjenje rizika od smrti ili progresije bolesti po proceni istraživača. Medijana PFS po proceni istraživača po kriterijumima IWCLL iznosila je 44,1 meseca [95% CI (38,47; 56,18)] kod pacijenata u grupi koja je primala lek IMBRUVICA odnosno 8,1 meseci [95% CI (7,79; 8,25)] u grupi koja je primala ofatumumab; HR=0,15 [95% CI (0,11; 0,20)]. Ažurirana Kaplan-Majerova kriva za PFS prikazana je na Slici 10. ORR po proceni istraživača u grupi koja je primala lek IMBRUVICA iznosila je 87,7% u poređenju sa 22,4% u grupi koja je primala ofatumumab. U vreme završne analize, 133 (67,9%) od 196 ispitanika inicijalno randomizovanih da primaju ofatumumab prebačeno je na terapiju ibrutinibom. Medijana PFS2 po proceni istraživača (vreme od randomizacije do PFS događaja nakon prve naredne terapije antineoplastikom) po kriterijumima IWCLL je iznosila 65,4 meseci [95% CI (51,61; ne može se proceniti)] u grupi koja je primala lek IMBRUVICA, odnosno 38,5 meseci [95% CI (19,98; 47,24)] u grupi koja je primala ofatumumab; HR=0,54 [95% CI (0,41; 0,71)]. Medijana OS je iznosila 67,7 meseci [95% CI (61,0; ne može se proceniti)] u grupi koja je primala lek IMBRUVICA. Terapijsko dejstvo ibrutiniba u studiji PCYC-1112-CA bilo je konzistentno u svim visoko-rizičnim populacijama sa mutacijama del 17p/TP53, del 11q, ili nemutiranim IGHV.

Slika 10: Kaplan-Majerova kriva PFS (populacija ITT) u studiji PCYC-1112-CA u završnoj analizi sa 65 meseci kontrolnog praćenja



Kombinovana terapija

Bezbednost i efikasnost leka IMBRUVICA kod pacijenata prethodno lečenih od hronične limfocitne leukemije je dalje ispitivana u randomizovanom, multicentričnom, dvostruko slepom ispitivanju faze 3 leka IMBRUVICA u kombinaciji sa BR u odnosu na placebo + BR (Studija CLL3001). Pacijenti (n=578) su randomizovani 1:1 kako bi primili lek IMBRUVICA 420 mg dnevno ili placebo u kombinaciji sa BR do progresije bolesti, ili neprihvatljive toksičnosti. Svi pacijenti su primali BR od najviše šest 28-dnevnih ciklusa. Bendamustin je u dozi 70 mg/m² primenjen kao i.v.infuzija tokom 30 minuta u 1.ciklusu na 2. i 3. dan, a u 2-6. ciklusu, na 1. i 2. dan, do 6 ciklusa. Rituksimab je bio primenjen u dozi od 375 mg/m² 1.dana u prvom ciklusu i 500mg/m² 1.dana u 2-6. ciklusu. Devedeset pacijenata randomizovanih na placebo + BR prešlo je na uzimanje leka IMBRUVICA nakon potvrđene IRC progresije. Medijana starosti je bila 64 godine (raspon, 31 do 86 godina), 66% bili su muškarci i 91% bili su bele rase. Svi pacijenti su imali ECOG funkcionalni status na početku 0 ili 1. Medijana vremena od dijagnoze je bila 6 godina, a medijana broja prethodnih terapija je bila 2 (raspon, 1 do 11 terapija). Na početku, 56% pacijenata imalo je barem jedan tumor ≥ 5 cm, a 26% je imalo deli1q.

Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) je procenjeno od strane IRC prema IWCLL kriterijumima. Rezultati efikasnosti za studiju CLL3001 su prikazani u Tabeli 15.

Tabela 15: Rezultati efikasnosti kod pacijenata sa CLL (Studija CLL3001)

Ishod	IMBRUVICA + BR N=289	Placebo + BR N=289
PFS ^a		
Medijana (95% CI), meseci	Nije postignuto	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=interval poverenja; HR= hazard ratio; ORR = stepen sveukupnog odgovora; OS = ukupno preživljavanje; PFS = preživljavanje bez progresije

^a procenjeno prema IRC-u

^b procenjeno prema IRC-u, ORR (kompletni odgovor, kompletni odgovor sa delimičnim oporavkom koštane srži, nodularni delimični odgovor, delimični odgovor)

^c Medijana OS nije postignuta za obe grupe

WM

Monoterapija

Bezbednost i efikasnost leka IMBRUVICA u WM (limfoplazmocitoidni limfom sa IgM ekskrecijom) su procenjivani u otvorenom, multicentričnom ispitivanju grupe od 63 prethodno lečenih pacijenata. Medijana starosti pacijenata bila je 63 godine (raspon: 44 do 86 godina), 76% su bili muškarci i 95% su bili bele rase. Svi pacijenti su na početku imali ECOG „performans“ status 0 ili 1. Medijana vremena od postavljanja dijagnoze bilo je 74 meseca, i medijana broja prethodnih terapija bila je 2 (raspon: 1 do 11 lečenja). Na početku, medijana vrednosti serumskog IgM bila je 3,5 g/dL i 60% pacijenata je imalo anemiju (hemoglobin \leq 11 g/dL ili 6,8 mmol/L).

Lek IMBRUVICA je primenjivan oralno u dozi od 420 mg jednom dnevno do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarni parametar efikasnosti u ovoj studiji je bio stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) prema proceni ispitivača. ORR i DOR (engl. *duration of response*, trajanje odgovora) bili su procenjeni uz korišćenje kriterijuma usvojenih na trećoj internacionalnoj radionici o WM (engl. *the Third International Workshop of Waldenström's macroglobulinaemia*). Odgovori na lek IMBRUVICA prikazani su u tabeli 16.

Tabela 16: ORR i DOR kod pacijenata sa WM-om

	Ukupno (N = 63)
ORR (%)	87,3
95% CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Medijana DOR meseci (raspon)	ND (0,03+, 18,8+)

CI = interval poverenja; DOR = trajanje odgovora; ND = nije dostignuto; MR = slab odgovor; PR = delimičan odgovor; VGPR = jako dobar delimičan odgovor; ORR = MR+PR+VGPR

Medijana kontrolnog praćenja u studiji = 14,8 meseci

Medijana vremena do odgovora iznosila je 1,0 mesec (raspon: 0,7-13,4 meseci).

Rezultati efikasnosti su takođe bili ocenjeni od strane IRC-a pokazujući ORR od 83%, sa 11% VGRP i 51% PR.

Kombinovana terapija

Bezbednost i efikasnost leka IMBRUVICA u WM dodatno su procenjivani kod pacijenata koji ranije nisu primali nikakvu terapiju za WM ili su terapiju za WM primali u randomizovanoj, multicentričnoj, dvostruko-slepoj studiji faze 3 u kojoj je ispitivan lek IMBRUVICA u kombinaciji sa rituksimabom i poređen sa placebom u kombinaciji sa rituksimabom (PCYC-1127-CA). Pacijenti (n=150) su bili randomizovani u odnosu 1:1 da primaju ili lek IMBRUVICA 420 mg na dan ili placebo u kombinaciji sa rituksimabom do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Rituksimab je primenjivan jednom nedeljno u dozi od 375 mg/m² tokom 4 uzastopne nedelje (od 1. do 4. nedelje) posle čega je sledio drugi ciklus primene rituksimaba jednom nedeljno tokom 4 uzastopne nedelje (od 17. do 20. nedelje).

Medijana starosti iznosila je 69 godina (raspon od 36 do 89 godina), 66% su bili muškarci i 79% bele rase. 93% pacijenata na početku je imalo ECOG performans status 0 ili 1, a 7% pacijenata je na početku imalo ECOG performans status 2. 42% pacijenata ranije nisu primali terapiju za ovu bolest, a 55% jesu. Medijana vremena proteklog od postavljanja dijagnoze bila je 52,6 meseci (kod prethodno nelečenih=6,5 meseci, a kod prethodno lečenih=94,3 meseca). Među prethodno lečenim pacijentima, medijana broja prethodnih terapija bila je 2 (raspon od 1 do 6 terapija). Na početku, medijana vrednosti IgM u serumu bila je 3,2 g/dL (raspon od 0,6 do 8,3 g/dL), 63% pacijenata su bili anemični (hemoglobin \leq 11 g/dL ili 6,8 mmol/L), a mutacije MYD88 L265P su bile prisutne kod 77% pacijenata, odsutne kod 13% pacijenata, a 9% pacijenata nije imalo određen mutacijski status.

U primarnoj analizi, sa medijanom praćenja od 26,5 meseci, IRC procenjeni Hazard ratio za PFS iznosio je 0,20 [95% CI (0,11; 0,38)]. Hazard ratio za PFS za prethodno nelečene, za prethodno lečene i pacijente sa ili bez mutacija MYD88 L265P bili su u skladu sa odnosom rizika za PFS za populaciju ITT.

Reakcije povezane sa infuzijom 3. ili 4. stepena zabeležene su kod 1% pacijenata koji su primali kombinaciju lek IMBRUVICA+rituximab i 16% pacijenata koji su primali kombinaciju placebo+rituksimab.

Razbuktavanje tumora u obliku povećanja vrednosti IgM zabeleženo je kod 8,0% ispitanika u grupi koja je primala lek IMBRUVICA+rituksimab i kod 46,7% ispitanika u grupi koja je primala placebo+rituksimab.

Finalna analiza nakon 63 meseci praćenja

Nakon ukupnog praćenja od 63 meseci, rezultati efikasnosti procenjeni od strane IRC-a u vreme finalne analize za PCYC-1127-CA prikazani su u Tabeli 17 i Kaplan-Majerova kriva za PFS je prikazana na slici 11. Odnosi rizika za PFS za prethodno nelečene pacijente (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) i za prethodno lečene pacijente (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) bili su u skladu sa odnosom rizika za PFS za populaciju ITT.

Tabela 17: Rezultati efikasnosti u studiji PCYC-1127-CA (Finalna analiza*)

Krajnja tačka	lek IMBRUVICA+R N=75	Placebo+R N=75
Preživljavanje bez progresije^{a,b}		
Broj događaja (%)	22 (29)	50 (67)
Medijana (95% CI), meseci	Nije dostignuta	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-vrednost	<0,0001	
Vreme do naredne terapije		
Medijana (95% CI), meseci	Nije dostignuta	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Najbolji sveukupni odgovor (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Stopa ukupnog odgovora^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Medijana trajanja ukupnog odgovora, meseci (raspon)	Nije dostignuta (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Stopa odgovora (CR, VGPR, PR)^{c,d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Medijana trajanja odgovora, meseci (raspon)	Nije dostignuta (1,9+; 58,9+)	Nije dostignuta (4,6; 49,7+)
Stopa održanog poboljšanja hemoglobina^{c,e} (%)	77,3	42,7

CI= interval pouzdanosti; CR=kompletni odgovor; HR= hazard ratio; MR=manji odgovor; PR=parcijalni odgovor; R=Rituksimab; VGPR=veoma dobar parcijalni odgovor

* medijana vremena kontrolnog praćenja u studiji = 49,7 meseci.

^a procena IRC.

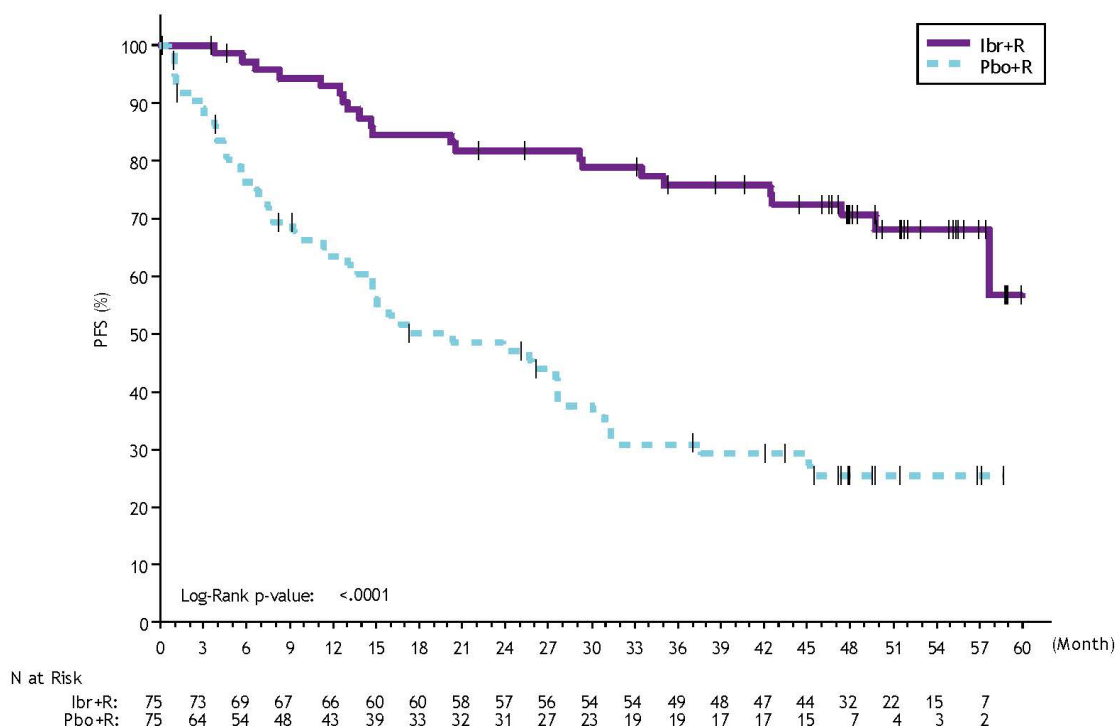
^b 4-godišnje procene PFS su iznosile 70,6% [95% CI (58,1; 80,0)] u IMBRUVICA + R grupi u odnosu na 25,3% [95% CI (15,3; 36,6)] u placebo + R grupi.

^c p-vrednost povezana sa stopom odgovora iznosila je <0,0001.

^d Stopa odgovora je iznosila 76% u odnosu na 41% kod prethodno nelečenih pacijenata i 76% u odnosu na 22% kod prethodno lečenih pacijenata u IMBRUVICA + R grupi u odnosu na placebo + R grupi, redom.

^e Definiše se kao povećanje od ≥ 2 g/dL preko početne vrednosti bez obzira na to kolika je početna vrednost bila, ili povećanje do >11 g/dL sa povećanjem od $\geq 0,5$ g/dL ako je početna vrednost bila ≤ 11 g/dL.

Slika 11:Kaplan-Majerova kriva PFS (populacija ITT) u studiji PCYC-1127-CA (Finalna analiza)



Studija PCYC-1127-CA je imala posebnu grupu sa 31 pacijentom koja je primala monoterapiju, a prethodno već lečena od WM i kod kojih se terapija koja je uključivala rituksimab pokazala neuspešnom pa su primali samo lek IMBRUVICA. Medijana starosti bila je 67 godina (raspon od 47 do 90 godina). Kod 81% ovih pacijenata ECOG performans status bio je 0 ili 1, a 19% su na početku imali ECOG performans status 2. Medijana broja prethodnih terapija bila je 4 (raspon od 1 do 7 terapija). Nakon ukupnog praćenja od 61 mesec, stopa odgovora posmatrana u grupi koja je primala monoterapiju u studiji PCYC 1127 CA, na osnovu IRC procene iznosila je 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Medijana trajanja odgovora iznosila je 33 meseca (raspon, 2,4 do 60,2+ meseci). Ukupna stopa odgovora posmatrana u grupi koja je primala monoterapiju na osnovu IRC-a iznosila je 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Medijana trajanja ukupnog odgovora iznosila je 39 meseci (raspon, 2,07 do 60,2+ meseci).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost, efikasnost i farmakokinetika leka IMBRUVICA kod pedijatrijskih i mladih odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktornim B krupoćelijskim non-Hodgkin limfomom procenjeni su u dva dela, multicentričnog, otvorenog kliničkog ispitivanja faze 3 (LIM3003) sa lekom IMBRUVICA u kombinaciji sa režimom rituksimaba, ifosfamida, karboplatina, etopozida i deksametazona (RICE) ili režimom rituksimaba, vinkristina, ifosfamida, karboplatina, idarubicina i deksametazona (RVICI), kao alternativne dodatne terapije.

Prvim delom kliničkog ispitivanja (21 pacijent uzrasta od 3 do 17 godina) procenjivala se doza koja će se koristiti u delu 2 (51 pacijent uzrasta od 3 do 19 godina) (videti odeljak 5.2).

U drugom delu, pacijenti su randomizovani 2:1 da primaju ili lek IMBRUVICA u dozi od 440 mg/m² dnevno (starost ispod 12 godina) ili dozi 329 mg/m² (starosti od 12 godina i više) sa osnovnom terapijom, ili samo alternativnu terapiju do završetka 3. ciklusa terapije, transplantacije, progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarna krajnja tačka superiornosti preživljavanja bez događaja (EFS) nije ispunjena što sugerise da nema dodatne koristi od dodavanja ibrutiniba u RICE ili RVICI (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Ibrutinib se brzo resorbuje posle oralne primene sa medijana T_{max} od 1 do 2 sata. Apsolutna biološka raspoloživost u uslovima našte (n = 8) iznosila je 2,9% (90% CI = 2,1 – 3,9) i udvostručila se kada je primena kombinovana sa obrokom. Farmakokinetika ibrutiniba ne razlikuje se značajno kod pacijenata sa različitim B-ćelijskim malignitetima. Izlaganje ibrutinibu raste sa dozama do 840 mg. PIK u stanju ravnoteže zabeleženo kod pacijenata sa dozom od 560 mg iznosi (srednja vrednost ± standardna devijacija) 953 ± 705 nanograma * sat/mL. Primena ibrutiniba u uslovima našte dovodi do izlaganja od otprilike 60% (PIK_{last}) u poređenju sa uslovima kada se daje 30 minuta pre, 30 minuta posle (u sitom stanju) ili 2 sata posle doručka bogatog mastima.

Ibrutinib ima rastvorljivost koja zavisi od pH vrednosti, sa najnižom rastvorljivošću pri višem pH. Kod zdravih ispitanika kojima je primenjena jedna doza ibrutiniba od 560 mg natašte nakon uzimanja 40 mg omeprazola jedanput na dan tokom 5 dana u poređenju sa samim ibrutinibom odnos geometrijskih srednjih vrednosti (90% CI) bili su 83% (68-102%), 92% (78-110%) i 38% (26-53%) za PIK 0-24, PIK poslednji, odnosno C_{max} .

Distribucija

Reverzibilno vezivanje ibrutiniba za humane proteine plazme *in vitro* iznosi 97,3% nezavisno od raspona koncentracije od 50 do 1000 nanograma/mL. Ukupni volumen distribucije u stanju ravnoteže ($V_{d, ss}/F$) iznosio je približno 10000 L.

Metabolizam

Ibrutinib se prvenstveno metaboliše preko CYP3A4 do dihidrodiole metabolita sa inhibitornom aktivnošću prema BTK koja je otprilike 15 puta niža od aktivnosti ibrutiniba. Udeo CYP2D6 u metabolizmu ibrutiniba je verovatno minimalna.

Prema tome, mere predostrožnosti nisu neophodne kod pacijenata sa različitim genotipovima CYP2D6.

Eliminacija

Prividni klirens (CL/F) je približno 1000 L/h. Poluvreme eliminacije ibrutiniba iznosi 4 do 13 sati. Posle jedne oralne primene radioaktivno obeleženog [¹⁴C]-ibrutiniba kod zdravih ispitanika, približno 90% radioaktivnosti se izluči unutar 168 sati, a najveći deo (80%) izluči se fecesom, dok se <10% nalazi u urinu. Neizmenjeni ibrutinib se u fecesu javio u vidu približno 1% radioaktivno obeleženog ekskreta u fecesu, dok ga nije bilo u urinu.

Posebne populacije

Pacijenti starijeg životnog doba

Populacionom farmakokinetikom je pokazano da godine starosti ne utiču značajno na klirens ibrutiniba iz cirkulacije.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci pokazuju da izloženost ibrutinibu kod dece sa relapsom ili refraktornim B krupnoćelijskim non-Hodgkin limfomom, uzrasta od 12 godina i starijih koji su primali dnevnu dozu od 329 mg/m² i onih uzrasta od 3 godine do ispod 12 godina koji su primali dnevnu dozu od 440 mg

/m², generalno su bili unutar opsega izloženosti uočenih kod odraslih pacijenata kojima je primenjena dnevna doza od 560 mg.

Pol

Podaci iz populacione farmakokinetičke analize ukazuju da pol ne utiče značajno na klirens ibrutiniba iz cirkulacije.

Rasa

Nema dovoljno podataka da bi se procenilo potencijalno dejstvo rase na farmakokinetiku ibrutiniba.

Telesna masa

Podaci iz populacione farmakokinetičke analize ukazuju da telesna masa (raspon: 41-146 kg; srednja vrednost [SD]: 83 (19) kg) ima zanemarljivo dejstvo na klirens ibrutiniba.

Bubrežna insuficijencija

Ibrutinib se minimalno izlučuje preko bubrega; urinarna ekskrecija metabolita je < 10% doze. Do sada nisu sprovedena specifična ispitivanja na ispitanicima sa oštećenom funkcijom bubrega. Nema podataka ni kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, ni kod pacijenata na dijalizi (videti odeljak 4.2).

Insuficijencija jetre

Ibrutinib se metaboliše u jetri. Sprovedeno je ispitivanje uticaja insuficijencije jetre kod pacijenata bez kancera, koji su dobili po jednu dozu od 140 mg leka u stanju gladovanja. Uticaj oštećenja funkcije jetre značajno je varirao među pojedincima, ali u proseku je bio zabeležen porast izloženosti ibrutinibu (PIK_{last}) od 2,7 puta kod pacijenata sa blagom (n=6, Child-Pugh klasa A), 8,2 puta kod pacijenata sa umerenom (n=10, Child-Pugh klasa B) odnosno 9,8 puta kod pacijenata sa teškom (n=8, Child-Pugh klasa C) insuficijencijom jetre. Slobodna frakcija ibrutiniba se takođe povećavala sa stepenom insuficijencije, i to 3,0% kod onih sa blagom, 3,8% kod onih sa umerenom i 4,8% kod ispitanika sa teškom insuficijencijom jetre, u poređenju sa 3,3% u plazmi usklađenih zdravih kontrola u ovom ispitivanju. Odgovarajuće povećanje izloženosti nevezanom ibrutinibu (PIK_{nevezani, last}) procenjeno je na 4,1 puta kod ispitanika sa blagom, 9,8 puta kod ispitanika sa umerenom i 13 puta kod ispitanika sa teškom insuficijencijom jetre (videti odeljak 4.2).

Istovremena primena sa supstratima/inhibitorima transporta

In vitro ispitivanja govore da ibrutinib nije supstrat P-gp, niti drugih glavnih transportera, osim OCT2. Dihidrodiolni metabolit i drugi metaboliti su supstrati P-gp-a. Ibrutinib je *in vitro* inhibitor P-gp i BCRP-a (videti odeljak 4.5).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Sledeća neželjena dejstva zabeležena su u ispitivanjima koja su trajala 13 nedelja i sprovedena na pacovima i psima. Pokazano je da ibrutinib izaziva gastrointestinalne efekte (meka stolica/dijareja i/ili inflamacija) i limfoidnu depleciju kod pacova i pasa, ali na nivou od 30 mg/kg/dan nije bilo zabeleženih neželjenih dejstava (NOAEL) u obe vrste. Na osnovu srednje izloženosti (PIK) sa kliničkom dozom od 560 mg/dan, PIK koeficijenti su bili 2,6 kod mužjaka, a 21 kod ženki pacova na nivou na kome nema primećenog neželjenog dejstva (NOAEL), odnosno 0,4 kod mužjaka, a 1,8 kod ženki pasa na NOAEL. Granice za najniži nivo na kome su primećena dejstva (LOEL) (60 mg/kg/dan) kod pasa su 3,6-puta (mužjaci) i 2,3-puta (ženke). Kod pacova, umerena atrofija pankreasnih acinarnih ćelija (smatra se nepovoljnom) primećena je pri dozama od ≥ 100 mg/kg kod mužjaka pacova (granica izloženosti PIK 2,6-puta) i nije primećena kod ženki u dozama do 300 mg/kg/dan (granica izloženosti PIK 21,3-puta). Blaže smanjenje trabekularne i kortikalne kosti zabeleženo je kod ženki pacova koje su primale ≥100 mg/kg/dan (granica izloženosti PIK 20,3-puta). Svi nalazi na gastrointestinalnom, limfoidnom i koštanom sistemu vratili su se na normalu posle perioda oporavka od 6-13 nedelja. I nalazi na pankreasu delimično su se vratili na normalu tokom približno dugog perioda oporavka.

Ispitivanja toksičnosti na mladuncima nisu rađena.

Karcinogenost/genotoksičnost

Ibrutinib nije bio kancerogen u 6-mesečnom ispitivanju na transgeničnim (Tg. rasH2) miševima pri primeni oralne doze do 2000 mg/kg/dan sa marginom izloženosti do približno 23 (kod mužjaka) do 37 (kod ženki) puta vrednosti PIK-a ibrutiniba kod ljudi pri dozi od 560 mg dnevno. Ibrutinib nema genotoksičnih svojstava kada je ispitivan na bakterijama, ćelijama sisara i na miševima.

Reproduktivna toksičnost

Kod skotnih ženki pacova, ibrutinib je u dozi od 80 mg/kg/dan doveden u vezu sa povećanim gubitkom ploda po implantaciji, i povećanim visceralnim (srce i veći krvni sudovi) malformacijama i skeletnim varijacijama sa granicom izlaganja 14 puta većom od PIK kod pacijenata sa dnevnom dozom od 560 mg. Sa dozom od > 40 mg/kg/dan, ibrutinib je doveden u vezu sa smanjenom telesnom masom ploda (PIK odnos >5,6 u poređenju sa dnevnom dozom od 560 mg kod pacijenata). Zbog toga je NOAEL kod ploda bio 10 mg/kg/dan (približno 1,3 puta PIK ibrutiniba sa dozom od 560 mg na dan) (videti odeljak 4.6).

Ibrutinib u dozi od 15 mg/kg/dan ili višoj je bio povezan sa koštanim malformacijama (fuzija sternebri) i ibrutinib u dozi od 45 mg/kg/dan je bio povezan sa povećanim postimplantacionim gubitkom kod skotnih kunića. Ibrutinib je uzrokovao malformacije kod kunića u dozi od 15 mg/kg/dan (približno 2,0 puta izloženost (PIK) kod pacijenata sa MCL-om kojima je primenjen ibrutinib 560 mg na dan i 2,8 puta izloženost kod pacijenata sa CLL-om ili WM-om koji su primali ibrutinib u dozi od 420 mg na dan). Posledično je fetalni NOAEL bio 5 mg/kg/dan (približno 0,7 puta PIK ibrutiniba u dozi od 560 mg na dan) videti odeljak 4.6.

Plodnost

Nije uočen uticaj na plodnost ili reproduktivni kapacitet ni kod ženki, ni kod mužjaka pacova do maksimalne ispitivane doze, 100 mg/kg/dan (što odgovara dozi od 16 mg/kg/dan kod čoveka).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

Kroskarmeloza-natrijum
Magnezijum-stearat
Celuloza, mikrokristalna
Natrijum-laurilsulfat

Tvrda želatinska kapsula:

želatin
titan-dioksid

Mastilo: Opacode® Black S-1-17822:

šelak
gvožđe (III)-oksid, crni
n-butil alkohol
2-propanol
amonijum-hidroksid
propilenglikol

Mastilo: Opacode® Black S-1-17823:

šelak
gvožđe (III)-oksid, crni
n-butil alkohol
2-propanol

amonijum-hidroksid
propilenglikol

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) bele boje zapremine 160 mL i 200mL sa sigurnosnim zatvaračem za decu od polipropilena. Boca je zatvorena i „foil induction seal” napravljenim od aluminijuma koji se nalazi ispod zatvarača i uklanja se prilikom prvog otvaranja kako bi lek mogao da se koristi.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca sa 90 ili 120 tvrdih kapsula i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima,

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

8. BROJEVI DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

IMBRUVICA; kapsula, tvrda; 140 mg; 1 x 90: 515-01-02461-20-001
IMBRUVICA; kapsula, tvrda; 140 mg; 1 x 120: 515-01-02462-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 24.12.2015.
Datum poslednje obnove dozvole: 29.4.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2024.