

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMBRUVICA 140 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 140 mg ibrutinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Bílá neprůhledná, tvrdá tobolka o délce 22 mm, označená „ibr 140 mg“ černým inkoustem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisolonem (IMBRUVICA + R-CHOP), který se střídá s R-DHAP (nebo R-DHAOx) bez přípravku IMBRUVICA, po kterém následuje monoterapie přípravkem IMBRUVICA, je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk (mantle cell lymphoma, MCL), kteří by byli vhodní k autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT).

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL.

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (viz bod 5.1)

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunoterapie. Přípravek IMBRUVICA je v kombinaci s rituximabem indikován k léčbě dospělých pacientů s WM.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba tímto léčivým přípravkem musí být zahájena a monitorována lékařem, který má zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

MCL

Léčba dospělých pacientů s dosud neléčeným MCL

Doporučená dávka při léčbě dosud neléčeného MCL je 560 mg (čtyři tobolky) ibrutinibu jednou denně (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Dávkovací schéma přípravku IMBRUVICA u dosud neléčeného MCL

Léčba	Číslo cyklu	Léčba	IMBRUVICA
Část I*	1, 3, 5	IMBRUVICA v kombinaci s R-CHOP [§]	1. až 19. den
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Bez přípravku IMBRUVICA
Část II [±]		IMBRUVICA	Denně po dobu 24 měsíců

R-CHOP= rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, a prednisolon; R-DHAP= rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin

*6 cyklů; každý cyklus trvá 21 dní

[§]Informace o dávkování každého z léčivých přípravků viz souhrn údajů o přípravku (SmPC).

[#]Zaměnitelný s R-DHAOx (rituximab, dexamethason, cytarabin, oxaliplatin)[§].

[±]Léčba se má zahájit po obnově periferního krevního obrazu. Rituximab se může přidat podle národních pokynů pro léčbu.

Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL

Doporučená dávka k léčbě předtím léčeného MCL je 560 mg (čtyři tobolky) ibrutinibu jednou denně v monoterapii. Léčba přípravkem IMBRUVICA v monoterapii má pokračovat do progresse onemocnění nebo dokud bude pacientem tolerována.

CLL a WM

Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg (tři tobolky) jednou denně (pro podrobnosti o kombinovaných režimech léčby viz bod 5.1).

Léčba přípravkem IMBRUVICA v monoterapii nebo v kombinaci s terapií zaměřenou proti CD20 má pokračovat až do progresse onemocnění nebo dokud nepřestane být pacientem tolerována. V kombinaci s venetoklaxem při léčbě CLL se má přípravek IMBRUVICA podávat v monoterapii po dobu 3 cyklů (1 cyklus je 28 dní), po kterých následuje 12 cyklů přípravku IMBRUVICA plus venetoklax. Úplné informace o dávkování venetoklaxu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro venetoklax.

Při podávání přípravku IMBRUVICA v kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podávají ve stejný den.

Úpravy dávkování

Středně silné a silné inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici ibrutinibu (viz body 4.4 a 4.5).

Dávku ibrutinibu je nutné omezit na 280 mg jednou denně (2 tobolky) v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4.

Dávku ibrutinibu je nutné omezit na 140 mg jednou denně (1 tobolka) nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je přípravek užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4.

Léčba přípravkem IMBRUVICA má být přerušena při každém novém výskytu nebo zhoršení srdečního selhání na stupeň 2, srdeční arytmie na stupeň 3, nehematologické toxicity na stupeň ≥ 3 , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupeň 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit na stupeň 4. Jakmile příznaky toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), obnovte léčbu přípravkem IMBRUVICA v doporučené dávce podle níže uvedených tabulek.

Doporučené úpravy dávky při nekardiálních příhodách jsou popsány níže:

Příhody[†]	Výskyt toxicity	Úprava dávky u MCL po odeznění toxicity	Úprava dávky u CLL/WM po odeznění toxicity
Nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4	První*	obnovte léčbu dávkou 560 mg denně	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně
	Druhý	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně
Neutropenie s infekcí nebo horečkou stupně 3 nebo 4	Třetí	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně	obnovte léčbu dávkou 140 mg denně
	Čtvrtý	přípravek IMBRUVICA vysad'te	přípravek IMBRUVICA vysad'te

[†] Klasifikace podle kritérií National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) nebo podle kritérií International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) pro hematologické toxicity u CLL/SLL.

* Při obnovení léčby začněte znovu se stejnou nebo nižší dávkou na základě vyhodnocení přínosu a rizika. Pokud se toxicita opakuje, snižte denní dávku o 140 mg.

Doporučené úpravy dávky při příhodách srdečního selhání nebo srdečních arytmií jsou popsány níže:

Příhody	Výskyt toxicity	Úprava dávky u MCL po odeznění toxicity	Úprava dávky u CLL/WM po odeznění toxicity
Srdeční selhání stupně 2	První	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně
	Druhý	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně	obnovte léčbu dávkou 140 mg denně
	Třetí	přípravek IMBRUVICA vysad'te	
Srdeční arytmie stupně 3	První	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně [†]	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně [†]
	Druhý	přípravek IMBRUVICA vysad'te	
Srdeční selhání stupně 3 nebo 4 Srdeční arytmie stupně 4	První	přípravek IMBRUVICA vysad'te	

[†] Před obnovením léčby vyhodno'te přínos a riziko.

Vynechaná dávka

V případě, že není dávka užita v plánovaném čase, lze ji užít co nejdříve tentýž den a následující den pokračovat v normálním rozvrhu dávkování. Pacient však nesmí užít tobolek navíc, aby nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické klinické studie. V klinických studiích hodnotících přípravek IMBRUVICA byli léčeni pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 30 ml/min) není nutná úprava dávky. Je nutné zajistit hydrataci a pravidelně monitorovat hladinu kreatininu v plazmě. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) lze podávat přípravek IMBRUVICA pouze tehdy, pokud přínos léčby převýší její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Ibrutinib je metabolizován v játrech. Údaje ze studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly nárůst expozice ibrutinibu (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) je doporučená dávka 280 mg denně (dvě tobolky). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B) je doporučená dávka 140 mg denně (jedna tobolka). U pacientů je třeba sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování. Podávání přípravku IMBRUVICA pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) se nedoporučuje.

Závažné onemocnění srdce

Pacienti s těžkým kardiovaskulárním onemocněním byli vyloučeni z klinických studií přípravku IMBRUVICA.

Pediatrická populace

Přípravek IMBRUVICA se u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje u pacientů s non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Přípravek IMBRUVICA se užívá perorálně jednou denně a zapíjí se sklenicí vody, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tobolky se polykají celé s vodou a nesmí se otvírat, lámat nebo kousat. Přípravek IMBRUVICA se nesmí užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Použití přípravků s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) je kontraindikováno u pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Příhody související s krvácením

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombocytopenií i bez trombocytopenie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie; a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie.

Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA.

Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulancii nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závažného krvácení. Vyšší riziko závažného krvácení bylo pozorováno u antikoagulancií než u antiagregancií. Při současném podávání s přípravkem IMBRUVICA je třeba zvážit rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační léčby. Sledujte známky a příznaky krvácení.

Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamin E.

Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před operací a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení.

Mechanismus vzniku krvácivých příhod není zcela objasněn. Pacienti s vrozeným sklonem ke krvácení nebyli studováni.

Leukostáza

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ($> 400\,000/\mu\text{l}$) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem IMBRUVICA. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpůrnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukce, pokud je indikována.

Ruptura sleziny

Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sleziny. Při přerušení nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je nutno pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sleziny.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly pozorovány infekce (včetně sepse, neutropenické sepse, bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí). Některé z těchto infekcí byly spojeny s hospitalizací a úmrtím pacienta. Většina pacientů s fatální infekcí měla také neutropenii. U pacientů má být sledován výskyt horečky, abnormálních výsledků jaterních testů, neutropenie a infekce, a dle indikace má být zahájena odpovídající protinfekční terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče.

Po použití ibrutinibu byly hlášeny případy invazivních mykotických infekcí, včetně případů aspergilózy, kryptokokózy a infekcí vyvolaných *Pneumocystis jirovecii*. Hlášené případy invazivních mykotických infekcí byly spojeny s fatálními následky.

Případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) včetně fatálních byly hlášeny po užití ibrutinibu v souvislosti s předcházející nebo současnou imunosupresivní terapií. Lékaři by měli uvažovat o PML při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními

nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. Jestliže je podezření na PML, musí být provedena příslušná diagnostická zhodnocení a léčba odložena až do vyloučení PML. V případě, že existují jakékoli pochybnosti, je nutné zvážit odeslání k neurologovi a příslušná diagnostická PML vyšetření včetně zobrazení MRI preferenčně s použitím kontrastní látky, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakovaná neurologická vyhodnocení.

Jaterní příhody

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly případy hepatotoxicity, reaktivace hepatitidy B a případy hepatitidy E, která může být chronická. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytlo selhání jater, včetně fatálních příhod. Před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA se mají vyhodnotit funkce jater a stav virové hepatitidy. U pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány změny parametrů jaterních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, má být podle místních lékařských doporučení provedeno stanovení virové zátěže a sérologické testování, týkající se infekční hepatitidy. U pacientů s diagnostikovanou jaterní příhodou zvažte konzultaci s odborníkem na onemocnění jater.

Cytopenie

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombocytopenie a anemie). Jednou měsíčně je nutné kontrolovat krevní obraz.

Intersticiální plicní procesy (ILD)

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ILD. U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. Pokud příznaky přetrvávají, je třeba zvážit poměr rizik a přínosů léčby přípravkem IMBRUVICA a dodržovat pokyny pro úpravu dávkování.

Srdeční arytmie a srdeční selhání

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly fatální a závažné srdeční arytmie a srdeční selhání. Pacienti v pokročilém věku, s výkonnostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nebo srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi příhodami zahrnujícími náhlé fatální srdeční příhody. Byly hlášeny fibrilace síní, flutter síní, ventrikulární tachyarytmie a srdeční selhání, zejména u pacientů s akutními infekcemi nebo srdečními rizikovými faktory zahrnujícími hypertenzi, diabetes mellitus a srdeční arytmiu v anamnéze.

Před nasazením přípravku IMBRUVICA je nutno provést příslušné klinické vyhodnocení kardiální anamnézy a srdečních funkcí. Pacienty je nutno během léčby pečlivě sledovat s ohledem na známky klinického zhoršení srdečních funkcí a adekvátně je léčit. U pacientů s kardiovaskulárními problémy zvažte dle indikací další vyšetření (např. EKG, echokardiogram).

U pacientů s relevantními rizikovými faktory srdečních příhod pečlivě vyhodnoťte poměr přínosů a rizik před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA; lze zvážit alternativní léčbu.

U pacientů, u nichž se vyvinou známky a/nebo příznaky ventrikulární tachyarytmie, musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů před možným novým zahájením terapie.

U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu k přípravku IMBRUVICA, je nutné zvážit přísně kontrolovanou léčbu antikoagulancii.

Pacienty je nutné během léčby přípravkem IMBRUVICA monitorovat kvůli známám a příznakům srdečního selhání. V některých z těchto případů srdeční selhání po vysazení nebo snížení dávky přípravku IMBRUVICA odeznělo nebo se zlepšilo.

Cévní mozkové příhody

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a ischemických cévních mozkových příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. Mezi případy s hlášenou latencí byla doba mezi zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA a vznikem ischemie v centrálním nervovém systému ve většině případů několik měsíců (v 78 % případů více než měsíc a ve 44 % případů více než 6 měsíců), což poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů (viz bod 4.4 Srdeční arytmie a hypertenze a bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

V souvislosti s léčbou přípravkem IMBRUVICA byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření.

Nemelanomový karcinom kůže

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly častěji hlášeny nemelanomové karcinomy kůže ve srovnání s pacienty léčenými srovnávacím přípravkem ve sdružených, randomizovaných, srovnávacích klinických studiích fáze 3. U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže.

Hypertenze

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytla hypertenze (viz bod 4.8). U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních). HLH je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity, vyznačující se klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. HLH se vyznačuje horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami feritinu v séru a cytopeniemi. Pacienty je nutné o příznacích HLH informovat. Pacienty, u kterých se vyvinou časné projevy patologické imunitní aktivity, je třeba ihned vyšetřit a je nutné zvážit diagnózu HLH.

Lékové interakce

Souběžné podání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 s přípravkem IMBRUVICA může vést ke zvýšené expozici ibrutinibu a současně k vyššímu riziku toxicity. Naopak, souběžné podání induktorů CYP3A4 může vést ke snížené expozici přípravku IMBRUVICA a současně k riziku ztráty účinnosti. Proto je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A (viz body 4.2 a 4.5), je nutné u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ibrutinib je primárně metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4).

Léky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace ibrutinibu

Současné užívání přípravku IMBRUVICA a léků, které silně nebo středně silně inhibují CYP3A4, může zvýšit expozici ibrutinibu, proto je třeba se silným inhibitorům CYP3A4 vyhnout.

Silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání velmi silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu u 18 zdravých subjektů nalačno zvýšilo expozici ibrutinibu ($C_{\max}$ a AUC) 29krát resp. 24krát. Simulace za použití podání nalačno naznačila, že silný inhibitor CYP3A4 klarithromycin může zvýšit AUC ibrutinibu 14krát. Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 vorikonazolu pacientům s B-buněčnými malignitami, kteří užívají přípravek IMBRUVICA s jídlem, zvýšilo $C_{\max}$ 6,7krát a AUC 5,7krát. Je třeba se vyhnout silným inhibitorům CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klarithromycin, telithromycin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Pokud přínos převažuje riziko a silný inhibitor CYP3A4 je nezbytné použít, je nutné snížit dávku přípravku IMBRUVICA na 140 mg (jedna tobolka) po dobu užívání inhibitoru nebo přípravek IMBRUVICA dočasně vysadit (po dobu 7 dnů nebo méně). U pacienta je třeba pečlivě sledovat známky toxicity a pokud je třeba, postupovat dle pokynů k úpravě dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Středně silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 erythromycinu pacientům s B-buněčnými malignitami, kteří užívají přípravek IMBRUVICA s jídlem, zvýšilo $C_{\max}$ 3,4krát a AUC 3,0krát. Pokud je nezbytné použít středně silný inhibitor CYP3A4 (např. flukonazol, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron a dronedaron), je nutné dávku přípravku IMBRUVICA snížit na 280 mg (dvě tobolky) po dobu použití inhibitoru. Je třeba pečlivě sledovat u pacienta příznaky toxicity a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Slabé inhibitory CYP3A4

Simulace za použití podání nalačno naznačila, že slabé inhibitory CYP3A4 azithromycin a fluvoxamin mohou zvýšit AUC ibrutinibu < 2 krát. Nemá být žádná úprava dávkování v kombinaci se slabými inhibitory. Je třeba pečlivě sledovat u pacienta příznaky toxicity a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování.

Současné podávání grapefruitové šťávy, která obsahuje inhibitory CYP3A4, osmi zdravým dobrovolníkům zvýšilo expozici ($C_{\max}$ a AUC) ibrutinibu přibližně 4krát, resp. 2krát.

Během léčby přípravkem IMBRUVICA se nesmí užívat grapefruitová šťáva a plody pomerančovníku hořkého, protože obsahují středně silné inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.2).

Léky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace ibrutinibu

Podání přípravku IMBRUVICA s induktory CYP3A4 může snížit plazmatické koncentrace ibrutinibu.

Současné podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu u 18 zdravých subjektů nalačno snížilo expozici ibrutinibu ($C_{\max}$ a AUC) o 92 % resp. 90 %. Je nutné vyvarovat se současného užívání silných nebo středně silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, rifampicin, fenytoin). V průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA je kontraindikováno používat přípravky s obsahem třezalky tečkované

(*Hypericum perforatum*), protože by mohla být snížena účinnost. Je třeba zvážit alternativní léky se slabší indukcí CYP3A4. V případě, že musí být použit silný nebo středně silný induktor CYP3A4 a prospěch převáží nad rizikem, je nutné u pacienta pečlivě sledovat ztrátu účinnosti (viz body 4.3 a 4.4). Použití středně silných induktorů lze zvážit při současném podávání přípravku IMBRUVICA, avšak pacienty je nutné sledovat na možnou nedostatečnou účinnost přípravku.

Rozpustnost ibrutinibu je závislá na pH, při vyšším pH je rozpustnost nižší. U zdravých jedinců po užívání omeprazolu v dávce 40 mg jedenkrát denně po dobu 5 dní byla při podání jedné dávky 560 mg ibrutinibu nalačno pozorována nižší $C_{\max}$ (viz bod 5.2). Nejsou žádné důkazy, že by nižší $C_{\max}$ byla klinicky významná a léčivé přípravky zvyšující pH žaludku (např. inhibitory protonové pumpy) byly v pivotních klinických studiích užívány bez omezení.

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny ibrutinibem

Ibrutinib je *in vitro* inhibitorem glykoproteinu P (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein). Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné klinické údaje o této interakci, nelze vyloučit, že by ibrutinib po podání terapeutické dávky mohl inhibovat intestinální P-gp a BCRP. Pro minimalizaci potenciálních interakcí v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp nebo BCRP s úzkým perorálním terapeutickým rozmezím, jako například digoxin nebo methotrexát, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. Ibrutinib může také inhibovat BCRP v játrech a zvýšit tak expozici léčivým přípravkům, které jsou substrátem hepatálního efluxního transportéru BCRP, například rosuvastatinu.

Ve studiích s ibrutinibem (420 mg) v kombinaci s venetoklaxem (400 mg) u pacientů s CLL bylo v porovnání s údaji o monoterapii venetoklaxem pozorováno zvýšení expozice venetoklaxu (přibližně 1,8násobné na základě AUC).

Ve studii lékových interakcí u pacientů s malignitami B-buněk neměla jednorázová dávka 560 mg ibrutinibu klinicky významný vliv na expozici midazolamu, což je substrát CYP3A4. Ve stejné studii neměly 2 týdny léčby ibrutinibem v dávce 560 mg denně žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku perorální antikoncepce (ethinylestradiol a levonorgestrel), substrát CYP3A4 midazolam, ani substrát CYP2B6 bupropion.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Z nálezů u zvířat vyplývá, že přípravek IMBRUVICA může způsobit poškození plodu, pokud by byl podán těhotné ženě. Ženy se mají vyvarovat těhotenství v průběhu užívání přípravku IMBRUVICA a další 3 měsíce po ukončení léčby. Ženy ve fertilním věku proto musí během léčby přípravkem IMBRUVICA a další 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Údaje o použití přípravku IMBRUVICA u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se ibrutinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení dětí nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno.

Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční schopnost u samců nebo samic potkanů, kteří byli testováni maximální dávkou 100 mg/kg/den (Human Equivalent Dose [HED] 16 mg/kg/den) viz bod 5.3). Nejsou dostupné žádné údaje o účincích ibrutinibu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IMBRUVICA má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Někteří pacienti užívající přípravek IMBRUVICA si stěžovali na únavu, závratě a slabost a tuto možnost je třeba zohlednit při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) byly průjem, neutropenie, muskuloskeletální bolest, krvácení (např. tvorba modřin), vyrážka, nauzea, trombocytopenie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ($\geq 5\%$) byly neutropenie, lymfocytóza, trombocytopenie, hypertenze a pneumonie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u pacientů s malignitami B-buněk léčených ibrutinibem a nežádoucí účinky hlášené z postmarketingového sledování jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a skupin frekvencí. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Souhrn pro malignity B-buněk

Bezpečnostní profil je založen na údajích získaných od 1 981 pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA ve čtyřech klinických studiích fáze 2 a osmi randomizovaných klinických studiích fáze 3 a z postmarketingového sledování. Údaje ze studie TRIANGLE nejsou zahrnuty do souhrnných údajů a jsou uvedeny samostatně v tabulce 3. Pacienti s MCL užívali v klinických studiích 560 mg přípravku IMBRUVICA jednou denně a pacienti s CLL nebo WM užívali v klinických studiích 420 mg přípravku IMBRUVICA jednou denně. Všichni pacienti užívali v klinických studiích přípravek IMBRUVICA do progresu onemocnění nebo do doby, kdy již přípravek IMBRUVICA nebyl tolerován, kromě studií s přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem, kde pacienti byli léčeni po pevně stanovenou dobu (studie CLL3011 a PCYC-1142-CA). Medián trvání léčby přípravkem IMBRUVICA v rámci tohoto souboru dat byl 14,7 měsíce. Medián trvání léčby CLL/SLL byl 14,7 měsíce (až 52 měsíců); u MCL byl 11,7 měsíce (až 28 měsíců); u WM činil 21,6 měsíce (až 37 měsíců).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo z postmarketingového sledování u pacientů s malignitami B-buněk[†]				
Třídy orgánových systémů	Frekvence (Všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie ^{*#}	12	7
		Infekce horních cest dýchacích	21	1
		Kožní infekce [*]	15	2
	Časté	Sepse ^{*#}	3	3
		Infekce močových cest	9	1
		Sinusitida [*]	9	1

	Méně časté	Kryptokokové infekce* Pneumocystické infekce* # Aspergilové infekce* Reaktivace hepatitidy B@ #	< 1 < 1 < 1 < 1	0 < 1 < 1 < 1
Novotvary maligní, benigní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Nemelanomový karcinom kůže* Bazocelulární karcinom Spinocelulární karcinom	5 3 1	1 < 1 < 1
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie* Trombocytopenie* Lymfocytóza*	39 29 15	31 8 11
	Časté	Febrilní neutropenie Leukocytóza	4 4	4 4
	Vzácné	Syndrom leukostázy	< 1	< 1
	Časté	Intersticiální plicní procesy*,#	2	< 1
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperurikemie	9	1
	Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu	1	1
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať Bolest hlavy	12 19	< 1 1
	Časté	Periferní neuropatie*	7	< 1
	Méně časté	Cévní mozková příhoda # Tranzitorní ischemická ataka	< 1 < 1	< 1 < 1
		Ischemická cévní mozková příhoda #	< 1	< 1
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění	6	0
	Méně časté	Krvácení do oka†	< 1	0
Srdeční poruchy	Časté	Srdeční selhání*,# Fibrilace síní	2 8	1 4
	Méně časté	Ventrikulární tachyarytmie*,#	1	< 1
		Srdeční zástava#	< 1	< 1
Cévní poruchy	Velmi časté	Krvácení*,# Tvorba modřin* Hypertenze*	35 27 18	1 < 1 8
		Epistaxe Petechie	9 7	< 1 0
		Subdurální hematoma#	1	< 1
	Méně časté			
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem Zvracení Stomatitida* Nauzea Zácpa Dyspepsie	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 < 1 < 1
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Jaterní selhání*,#	< 1	< 1

Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka*	34	3
	Časté	Kopřivka	1	< 1
		Erytém	3	< 1
		Lomivost nehtů	4	0
	Méně časté	Angioedém	< 1	< 1
		Panikulitida*	< 1	< 1
		Neutrofilní dermatózy*	< 1	< 1
		Pyogenní granulom	< 1	0
		Kožní vaskulitida	< 1	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Stevensův-Johnsonův syndrom	< 1	< 1
		Artralgie	24	2
		Svalové křeče	15	< 1
		Muskuloskeletální bolest*	36	3
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Akutní selhání ledvin [#]	< 2	< 1
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie	19	1
		Periferní edém	16	1
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení kreatininu v krvi	10	< 1

† Frekvence jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo.

* Zahrnuje více termínů pro nežádoucí účinek.

‡ V některých případech spojené se ztrátou zraku.

Zahrnuje případy s fatálními následky.

@ Pro výběr užitý termín nižší úrovně (LLT).

Souhrn pro pacienty s dosud neléčeným MCL, u kterých byla vhodná ASCT

Bezpečnostní profil je založen na údajích o 265 pacientech (v rameni s přípravkem IMBRUVICA) léčených přípravkem IMBRUVICA ve studii fáze 3 TRIANGLE. Pacienti byli léčeni přípravkem IMBRUVICA v dávce 560 mg jednou denně podle léčebného schématu studie TRIANGLE (viz bod 5.1). Medián trvání léčby v rameni s přípravkem IMBRUVICA byl 28,5 měsíce.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené v rameni studie TRIANGLE s přípravkem IMBRUVICA[†]

		n=265		
Třída orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně (%)	Stupeň ≥3 (%)
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie* [#]	16	9
		Kožní infekce*	12	3
	Časté	Infekce horních cest dýchacích	6	< 1
		Sepse*	2	2
		Infekce močových cest	6	< 1
		Sinusitida*	6	1
		Aspergilové infekce*	1	< 1
	Méně časté			
Novotvary maligní, benigní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Nemelanomový karcinom kůže*	1	< 1
		Bazocelulární karcinom	1	< 1
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*	69	61
		Neutropenie*	63	60
		Febrilní neutropenie	14	14
	Časté	Leukocytóza	3	1

Poruchy imunitního systému	Časté	Intersticiální plicní procesy*	5	1
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperurikemie	8	3
		Syndrom nádorového rozpadu*	3	3
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní neuropatie*	35	3
		Bolest hlavy	11	1
	Časté	Závrať	6	< 1
	Méně časté	Tranzitorní ischemická ataka	1	0
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění	1	0
		Krvácení do oka	< 1	0
Srdeční poruchy	Časté	Fibrilace síní	10	4
		Srdeční selhání*	2	0
Cévní poruchy	Velmi časté	Krvácení*	14	2
		Hypertenze*	14	5
	Časté	Tvorba modřin*	8	1
		Epistaxe	6	1
		Petechie	3	0
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea	32	4
		Průjem	28	5
		Zvracení	18	4
		Stomatitida*	11	2
		Zácpa	17	< 1
	Časté	Dyspepsie	8	0
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka*	23	2
	Časté	Erytém	5	0
		Lomivost nehtů	2	0
	Méně časté	Kopřivka	< 1	0
		Angioedém	1	0
		Kožní vaskulitida	< 1	0
		Panikulitida*	1	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*	19	2
	Časté	Svalové spasmy	9	1
		Artralgie	8	1
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Akutní selhání ledvin	11	5
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie	22	2
	Časté	Periferní edém	5	0
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení kreatininu v krvi	16	1
† Frekvence jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo. * Termíny si vyžádaly sloučení do skupiny. # Zahrnuje případy s fatálními následky.				

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení léčby a úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků

Z 1 981 pacientů s B-buněčnými malignitami léčených přípravkem IMBRUVICA ukončilo 6 % léčbu primárně v důsledku výskytu nežádoucích účinků. Ty zahrnovaly pneumonii, fibrilaci síní, neutropenii, vyrážku, trombocytopenii a krvácení. Nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky, se vyskytly přibližně u 8 % pacientů. Ve studii fáze 3 TRIANGLE, která zahrnovala 265 pacientů s dosud neléčeným MCL, u kterých byla vhodná ASCT, bylo vysazení léčby kvůli nežádoucím účinkům pozorováno v rameni s přípravkem IMBRUVICA u 13 % pacientů. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly neutropenii, pneumonii, fibrilaci síní, akutní selhání ledvin, průjem, vyrážku a intersticiální plicní procesy. Nežádoucí

účinky vedoucí ke snížení dávky se v rameni s přípravkem IMBRUVICA vyskytly přibližně u 12 % pacientů.

Starší pacienti

Z 1 981 pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA bylo 50 % ve věku 65 let nebo starších. Pneumonie stupně 3 a vyššího (11 % pacientů ve věku ≥ 65 let oproti 4 % pacientů ve věku < 65 let) a trombocytopenie (11 % pacientů ve věku ≥ 65 let oproti 5 % pacientů ve věku < 65 let) se vyskytovala častěji u starších pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA.

Dlouhodobá bezpečnost

U 1 284 pacientů (s dosud neléčenou CLL/SLL n = 162, relabující/refrakterní CLL/SLL n = 646, relabujícím/refrakterním MCL n = 370 a WM n = 106) byly analyzovány údaje o bezpečnosti během dlouhodobé léčby přípravkem IMBRUVICA přesahující 5 let. Medián trvání léčby CLL/SLL byl 51 měsíců (rozmezí 0,2 až 98 měsíců), přičemž 70 % pacientů bylo léčeno déle než 2 roky a 52 % pacientů bylo léčeno déle než 4 roky. Medián trvání léčby MCL byl 11 měsíců (rozmezí 0 až 87 měsíců), přičemž 31 % pacientů bylo léčeno déle než 2 roky a 17 % pacientů bylo léčeno déle než 4 roky. Medián trvání léčby WM byl 47 měsíců (rozmezí 0,3 až 61 měsíců), přičemž 78 % pacientů bylo léčeno déle než 2 roky a 46 % pacientů bylo léčeno déle než 4 roky. Celkový známý bezpečnostní profil zůstal u pacientů exponovaných přípravku IMBRUVICA konzistentní, kromě zvyšující se prevalence hypertenze, přičemž nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy. Prevalence hypertenze stupně 3 nebo vyššího byla 4 % (0. až 1. rok), 7 % (1. až 2. rok), 9 % (2. až 3. rok), 9 % (3. až 4. rok) a 9 % (4. až 5. rok); celková incidence během 5letého období byla 11 %.

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti je založeno na údajích ze studie fáze 3 přípravku IMBRUVICA v kombinaci buď s režimem rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid a dexamethason (RICE), nebo s režimem rituximab, vinkristin, ifosfamid, karboplatina, idarubicin a dexamethason (RVICI), jako základní terapií nebo základní terapií samotnou u pediatrických a mladých dospělých pacientů (ve věku 3 až 19 let) s relabujícím nebo refrakterním non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk (viz bod 5.1). Žádné nové nežádoucí účinky nebyly v této studii pozorovány.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje o účincích předávkování přípravkem IMBRUVICA. Ve studii fáze 1, ve které pacienti užívali až 12,5 mg/kg/den (1 400 mg/den), nebylo dosaženo maximální tolerované dávky. V jiné studii, u jednoho zdravého subjektu, který užíval dávku 1 680 mg, došlo k reverzibilnímu zvýšení jaterních enzymů stupně 4 [aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT)]. Neexistuje žádné specifické antidotum pro přípravek IMBRUVICA. Pacienty, kteří užijí větší množství, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EL01.

Mechanismus účinku

Ibrutinib je silný inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) o malé molekule. Ibrutinib tvoří kovalentní vazbu s cysteinovým zbytkem (Cys-481) v aktivním místě BTK, která vede k trvalé inhibici enzymatické aktivity BTK. BTK je člen rodiny Tec kináz a představuje důležitou signální molekulu drah B-buněčného receptoru (BCR) a cytokinového receptoru. BCR dráha se podílí na patogenezi některých B-buněčných malignit, včetně MCL, difúzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL), folikulárního lymfomu a chronické lymfocytární leukemie (CLL). BTK zastává ústřední roli v signalizaci přes povrchové receptory B-buněk, která vede k aktivaci drah nezbytných pro prostup (trafficking), chemotaxi a adhezi B-buněk. Preklinické studie ukazují, že ibrutinib účinně inhibuje maligní proliferaci a přežívání B-buněk *in vivo*, stejně jako migraci buněk a adhezi k substrátu *in vitro*.

V preklinických modelech nádorů vedla kombinace ibrutinibu a venetoklaxu ke zvýšené buněčné apoptóze a protinádorové aktivitě ve srovnání s kteroukoli látkou samostatně. Inhibice BTK ibrutinibem zvyšuje závislost leukemické buňky na BCL-2, signální dráze přežití buněk, přičemž venetoklax inhibuje BCL-2, což vede k apoptóze.

Lymfocytóza

Po zahájení léčby bylo přibližně u tří čtvrtin pacientů s CLL léčených přípravkem IMBRUVICA pozorováno reverzibilní zvýšení počtu lymfocytů (tj. nárůst o $\geq 50\%$ oproti výchozí hodnotě a absolutní počet $> 5\,000/\mu\text{l}$), často spojené s redukcí lymfadenopatie. Tento efekt byl rovněž pozorován asi u jedné třetiny pacientů s relabující nebo refrakterní MCL, kteří byli léčeni přípravkem IMBRUVICA. Pozorovaná lymfocytóza s farmakodynamickým účinkem a při absenci jiných klinických nálezů nemá být považována za progresivní onemocnění. U obou typů onemocnění se lymfocytóza typicky objevuje během prvního měsíce léčby přípravkem IMBRUVICA a obvykle vymizí během mediánu doby 8,0 týdnů u pacientů s MCL a 14 týdnů u pacientů s CLL. U některých pacientů bylo pozorováno velké zvýšení počtu cirkulujících lymfocytů (např. $> 400\,000/\mu\text{l}$).

Lymfocytóza nebyla pozorována u pacientů s WM léčených přípravkem IMBRUVICA.

Agregace trombocytů *in vitro*

Ve studii *in vitro* prokázal ibrutinib inhibici kolagenem vyvolané agregace trombocytů. Ibrutinib při použití jiných agonistů agregace trombocytů neukázal žádnou významnou inhibici agregace.

Vliv na QT/QTc interval a srdeční elektrofyziologii

Vliv ibrutinibu na QTc interval byl hodnocen u 20 zdravých mužů a žen v randomizované, dvojitě zaslepené podrobné QT studii s placebem a pozitivními kontrolami. V supratherapeutické dávce 1 680 mg neprodloužil ibrutinib QTc interval v žádném klinicky významném rozsahu. Nejvyšší horní hranice oboustranného 90% CI pro rozdíl průměrů mezi ibrutinibem a placebem upravené pro výchozí hodnoty byl pod 10 ms. V této stejné studii bylo pozorováno zkrácení QTc intervalu v závislosti na koncentraci (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] v C_{max} of 719 ng/ml po supratherapeutické dávce 1 680 mg).

Klinická účinnost a bezpečnost

MCL

Kombinovaná léčba u pacientů dosud pro MCL neléčených, u kterých byla vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s dosud neléčeným MCL, a u kterých byla vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3 se třemi rameny (TRIANGLE). Studie TRIANGLE randomizovala 870 pacientů v poměru 1:1:1, kteří dostávali buď:

- Rameno s přípravkem IMBRUVICA: přípravek IMBRUVICA 560 mg denně (1. až 19. den) v kombinaci s R-CHOP po dobu tří 21denních cyklů (1., 3., 5. cyklus) střídavě se třemi 21denními cykly R-DHAP (2., 4., 6. cyklus) jako indukční léčba, po které následovaly 2 roky podávání přípravku IMBRUVICA 560 mg denně;
- Rameno s přípravkem IMBRUVICA + ASCT: přípravek IMBRUVICA 560 mg denně (1. až 19. den) v kombinaci s R-CHOP po dobu tří 21denních cyklů (1., 3., 5. cyklus) střídavě se třemi 21denními cykly R-DHAP (2., 4., 6. cyklus) jako indukční léčba, která byla následována vysokodávkovou chemoterapií a ASCT, po které následovaly 2 roky podávání přípravku IMBRUVICA 560 mg denně;
- Rameno s ASCT: R-CHOP po dobu tří 21denních cyklů (1., 3., 5. cyklus) střídavě se třemi 21denními cykly R-DHAP (2., 4., 6. cyklus) jako indukční léčba, která byla následována vysokodávkovou chemoterapií a ASCT (kontrolní rameno).

Analýzy účinnosti byly založeny na 809 pacientech populace úplného analyzovaného souboru (full analysis set, FAS) za využití 3 párových porovnání 3 léčebných ramen: přípravek IMBRUVICA + ASCT vs. ASCT; přípravek IMBRUVICA vs. ASCT a přípravek IMBRUVICA + ASCT vs. přípravek IMBRUVICA. Populace FAS zahrnovala pacienty, kteří buď poskytli výslovný souhlas podle Obecného nařízení o ochraně údajů Evropské unie k tomu, aby jejich údaje byly zahrnuty, nebo zemřeli. Prezentované výsledky jsou pouze z ramene s přípravkem IMBRUVICA (n = 265) a z ramene s ASCT (n = 268).

Indukce R-CHOP (rituximab 375 mg/m² 0. nebo 1. den, cyklofosfamid 750 mg/m² 1. den, doxorubicin 50 mg/m² 1. den, vinkristin 1,4 mg/m² do maximálně 2 mg 1. den a prednison 100 mg 1. až 5. den) střídavě s R-DHAP (rituximab 375 mg/m² 0. nebo 1. den, dexamethason 40 mg 1. až 4. den, Ara-C 2x 2 g/m² každých 12 hodin 2. den, cisplatina 100 mg/m² (alternativně oxaliplatina 130 mg/m²) 1. den a G-CSF 5 µg/kg 6. den) byla ve všech 3 léčebných ramenech stejná. U všech léčebných skupin byla povolena udržovací léčba rituximabem (59,7 % v rameni s přípravkem IMBRUVICA; 62,5 % v rameni s ASCT) podle národních pokynů pro léčbu.

Medián věku byl 57 let (rozmezí: 27 až 65 let), 78 % byli muži a 99 % byli běloši. Devadesát osm procent pacientů mělo výchozí výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Při vstupu mělo 86 % pacientů onemocnění stádia IV dle Ann Arbor a 57 % pacientů mělo nízké, 28 % pacientů střední a 15 % pacientů vysoké skóre rizika podle mezinárodního prognostického indexu MIPI (International Prognostic Index, MIPI) pro MCL. Z těchto pacientů mělo 11,6 % blastoidní nebo pleomorfní histologii. Expres P53 byla vyhodnocena u 64,6 % pacientů; exprese > 50 % byla přítomna u 14,1 % z nich. Proliferační index Ki-67 byl vyhodnocen u 88,3 % pacientů, přičemž 32,9 % z těchto pacientů mělo proliferační index > 30 %.

Odpověď nádoru byla hodnocena podle revidovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny (IWG) pro non-Hodgkinské lymfomy (NHL) (2007). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez selhání léčby (failure-free survival, FFS), definované jako doba od randomizace do stabilního onemocnění na konci

indukční chemoimunoterapie, progresivního onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve.

Výsledky účinnosti ve studii TRIANGLE s mediánem doby sledování 54,9 měsíce jsou uvedeny v tabulce 4. Kaplanovy-Meierovy křivky FFS a OS jsou znázorněny na obrázcích 1, respektive 2.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti u pacientů s dosud neléčeným MCL (TRIANGLE) (populace FAS)

Cílový parametr	Rameno s přípravkem IMBRUVICA n = 268	Rameno s ASCT n = 269
<i>Přežití bez selhání léčby[±]</i>		
Počet příhod (%)	61 (22,8 %)	87 (32,3 %)
Stabilní onemocnění na konci indukce	1 (0,4 %)	5 (1,9 %)
Progrese onemocnění	49 (18,3 %)	60 (22,3 %)
Případy úmrtí	11 (4,1 %)	22 (8,2 %)
Medián (95% CI), měsíce	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Rameno s přípravkem IMBRUVICA vs rameno s ASCT HR (98,33% CI) (p-hodnota)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
<i>Celkové přežití[§]</i>		
Počet úmrtí (%)	33 (12,3 %)	60 (22,3 %)
Rameno s přípravkem IMBRUVICA vs rameno s ASCT HR (95% CI) (p-hodnota)*	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
<i>Celková míra odpovědi (%)[§]</i> (95% CI)	258 (96,3 %) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2 %) (88,3%; 95,1%)
<i>Míra CR (%)[§]</i> (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

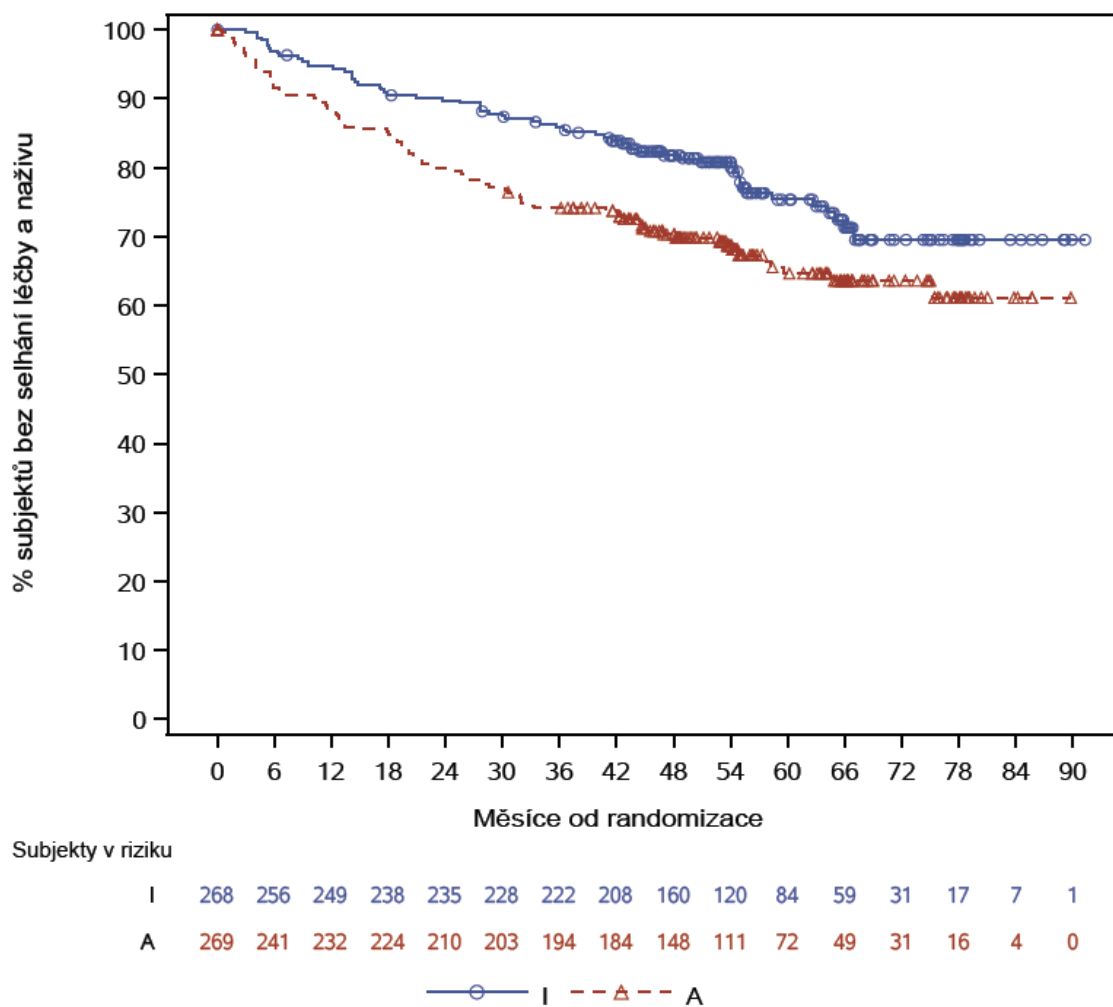
FFS=přežití bez selhání léčby; NE=nelze odhadnout; HR=poměr rizik (na základě nestratifikovaného Coxova regresního modelu); RR=relativní riziko; CI=interval spolehlivosti; CR=úplná odpověď; FAS=úplný analyzovaný soubor

[±]Výsledky FFS nejsou kontrolovány na chybu typu 1, protože tyto analýzy jsou odvozeny z doplňkových analýz provedených pro účely registrace.

*Dvoustranné p-hodnoty pocházejí z nestratifikovaného log-rank testu; p-hodnoty byly testovány na základě $p < 0,0167$

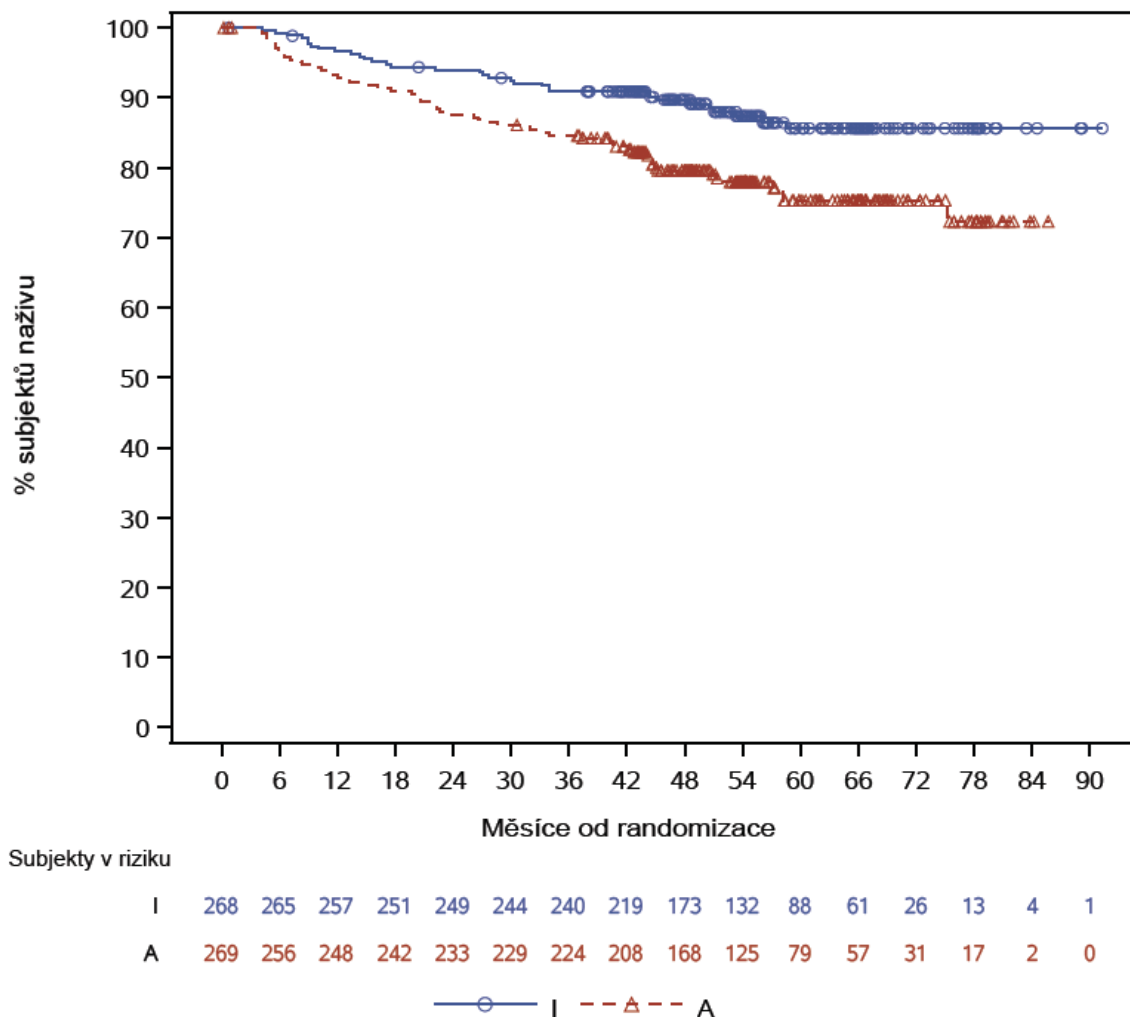
[§]Uváděné výsledky jsou odvozeny z deskriptivní analýzy

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez selhání léčby hodnoceného dle Evropské sítě pro MCL ve studii TRIANGLE (populace FAS)*



* I=IMBRUVICA; A=ASCT

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS[§] ve studii TRIANGLE (populace FAS)*



* I=IMBRUVICA; A=ASCT

§Uváděné výsledky jsou odvozeny z deskriptivní analýzy

Pacienti s MCL, kteří dostávali nejméně jednu předchozí léčbu Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL byly hodnoceny v jediné otevřené, multicentrické studii fáze 2 (PCYC-1104-CA) u 111 pacientů. Medián věku byl 68 let (rozsah: 40-84 let), 77 % účastníků byli muži a 92 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Pacienti s hodnotou ECOG performance status 3 nebo vyšší byli ze studie vyloučeni. Medián doby od diagnózy činil 42 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 3 terapie (rozsah: 1 až 5 terapií), včetně 35 % pacientů s předchozí vysokodávkovou chemoterapií, 43 % s předchozí léčbou bortezomibem, 24 % s předchozí léčbou lenalidomidem a 11 % s předchozí transplantací autologních nebo alogenních kmenových buněk. Při screeningu mělo 39 % pacientů uzlinové postižení (tzv. bulky disease) (≥ 5 cm), 49 % pacientů mělo vysoce rizikové skóre podle zjednodušeného mezinárodního prognostického indexu MCL (MIPI) a 72 % pacientů bylo v pokročilém stadiu nemoci (extranodální postižení a/nebo postižení kostní dřeně).

Přípravek IMBRUVICA byl podáván perorálně v dávce 560 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Byla hodnocena odpověď nádoru podle kritérií revidované Mezinárodní pracovní skupiny (IWG) pro non-Hodgkinské lymfomy (NHL). Primárním cílovým parametrem v této studii byl celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) hodnocený zkoušejícím. Odpovědi na léčbu přípravkem IMBRUVICA jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: ORR a DOR u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL (studie PCYC-1104-CA)	
	Celkem n = 111
ORR (%)	67,6
95 % CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Medián DOR (CR+PR) (měsíce)	17,5 (15,8; NR)
Medián doby do úvodní odpovědi, měsíce (rozsah)	1,9 (1,4-13,7)
Medián doby do CR, měsíce (rozsah)	5,5 (1,7; 11,5)

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; DOR = doba trvání odpovědi; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; PR = částečná odpověď; NR = nebylo dosaženo

Údaje o účinnosti byly dále hodnoceny nezávislou hodnotící komisí (IRC), která prokázala hodnotu ORR 69 %, výskyt kompletní odpovědi (CR) 21 % a výskyt částečné odpovědi (PR) 48 %. Medián DOR podle odhadu komise IRC činil 19,6 měsíců.

Celková odpověď na přípravek IMBRUVICA byla nezávislá na předchozí léčbě, včetně bortezomibu a lenalidomidu, nebo na základních rizikových/prognostických faktorech, bulky disease, pohlaví nebo věku.

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA byla prokázána v randomizované otevřené multicentrické studii fáze 3, které se účastnilo 280 pacientů s MCL, kteří předtím absolvovali alespoň jednu předchozí léčbu (studie MCL3001). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny užívající perorálně přípravek IMBRUVICA v dávce 560 mg jednou denně po dobu 21 dnů nebo temsirolimus intravenózně v dávce 175 mg v den 1, 8, 15 prvního cyklu následované 75 mg v den 1, 8, 15 každého následujícího 21denního cyklu. Léčba v obou ramenech pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku činil 68 let (rozmezí 34 až 88 let), 74 % pacientů byli muži, 87 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Medián doby od diagnózy činil 43 měsíců, medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozmezí: 1 až 9 terapií): 51 % s předchozí vysokodávkovou chemoterapií, 18 % s předchozí léčbou bortezomibem, 5 % s předchozí léčbou lenalidomidem a 24 % po předchozí transplantaci kmenových buněk. V úvodu mělo 53 % pacientů lymfomové masy (≥ 5 cm), 21 % mělo simplifikované skóre MIPI odpovídající vysokému riziku, 60 % mělo extranodální onemocnění a 54 % trpělo postižením kostní dřeně při screeningu.

Přežití bez progresu (PFS) hodnotila nezávislá hodnotící komise (IRC) podle revidovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny (IWG) pro non-Hodgkinské lymfomy (NHL). Výsledky účinnosti ve studii MCL3001 jsou uvedeny v tabulce 6 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je na obrázku 3.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL (studie MCL3001)		
Cílový parametr	IMBRUVICA n = 139	Temsirolimus n = 141
PFS^a		
Medián PFS (95% CI), (měsíce)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)

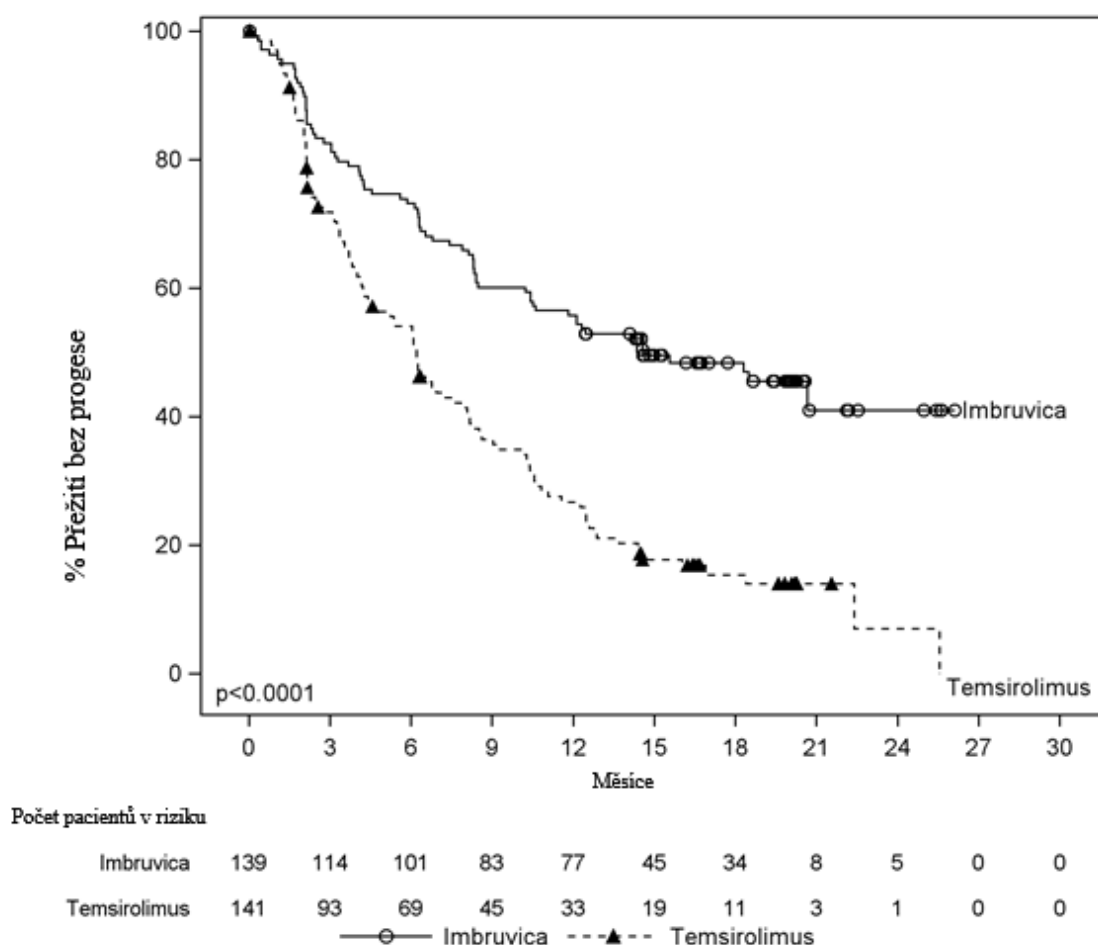
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-hodnota	p < 0,0001	

NE = nelze určit; HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; PFS = přežití bez progresu

^a Hodnoceno IRC.

Menší procento pacientů léčených ibrutinibem mělo klinicky významné zhoršení příznaků lymfomu oproti skupině užívající temsirolimus (27 % versus 52 %) a doba do zhoršení příznaků byla pomalejší u ibrutinibu než u temsirolimu (HR 0,27, p < 0,0001).

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii MCL3001



CLL

Dosud neléčení pacienti s CLL

Monoterapie

U pacientů ve věku 65 let a starších dosud neléčených s CLL byla provedena randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 hodnotící přípravek IMBRUVICA oproti chlorambucilu (PCYC-1115-CA). Pacienti ve věku mezi 65 a 70 lety museli mít nejméně jednu komorbiditu, která předem vyloučila v první linii použití chemoimunoterapie fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem. Pacienti (n = 269) byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg

denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo chlorambucilem s počáteční dávkou 0,5 mg/kg ve dnech 1 a 15 každého 28denního cyklu po dobu maximálně 12 cyklů, s povoleným zvýšením dávky až na 0,8 mg/kg v závislosti na snášenlivosti. Pacienti léčení chlorambucilem mohli být převedeni na ibrutinib po potvrzení progresu onemocnění.

Medián věku činil 73 let (rozsah: 65 až 90 let) 63 % účastníků byli muži a 91 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Devadesát jedna procent pacientů mělo vstupní hodnotu ECOG skóre 0 nebo 1 a 9 % mělo vstupní hodnotu ECOG skóre 2. Do studie bylo zařazeno 269 pacientů s CLL. Na počátku studie mělo 45 % pokročilé klinické stadium (Rai Stage III nebo IV), 35 % pacientů mělo minimálně jeden tumor ≥ 5 cm, 39 % se vstupní anémií, 23 % se vstupní trombocytopenií, 65 % mělo zvýšený $\beta 2$ mikroglobulin $> 3\,500$ mcg/l, 47 % mělo $Cl_{cr} < 60$ ml/min, 20 % pacientů mělo del11q, 6 % pacientů vykazovalo mutaci del17p/tumor protein 53 (TP53) a 44 % pacientů vykazovalo nemutovanou variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (immunoglobulin heavy chain variable region - IGHV).

Přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou hodnotící komisí (IRC) podle kritérií International Workshop on CLL (IWCLL) prokázalo statisticky významné 84% snížení rizika úmrtí nebo progresu u pacientů v rameni s přípravkem IMBRUVICA. Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1115-CA jsou uvedeny v tabulce 7 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS a OS je jednotlivě uvedena na obrázcích 4 a 5.

U ITT populace došlo ke statisticky významnému trvalému zlepšení krevních destiček nebo hemoglobinu ve prospěch ibrutinibu oproti chlorambucilu. U pacientů s výchozí cytopenií bylo trvalé hematologické zlepšení: trombocyty 77,1 % oproti 42,9 %; hemoglobin 84,3 % oproti 45,5 % pro ibrutinib a chlorambucil, v uvedeném pořadí.

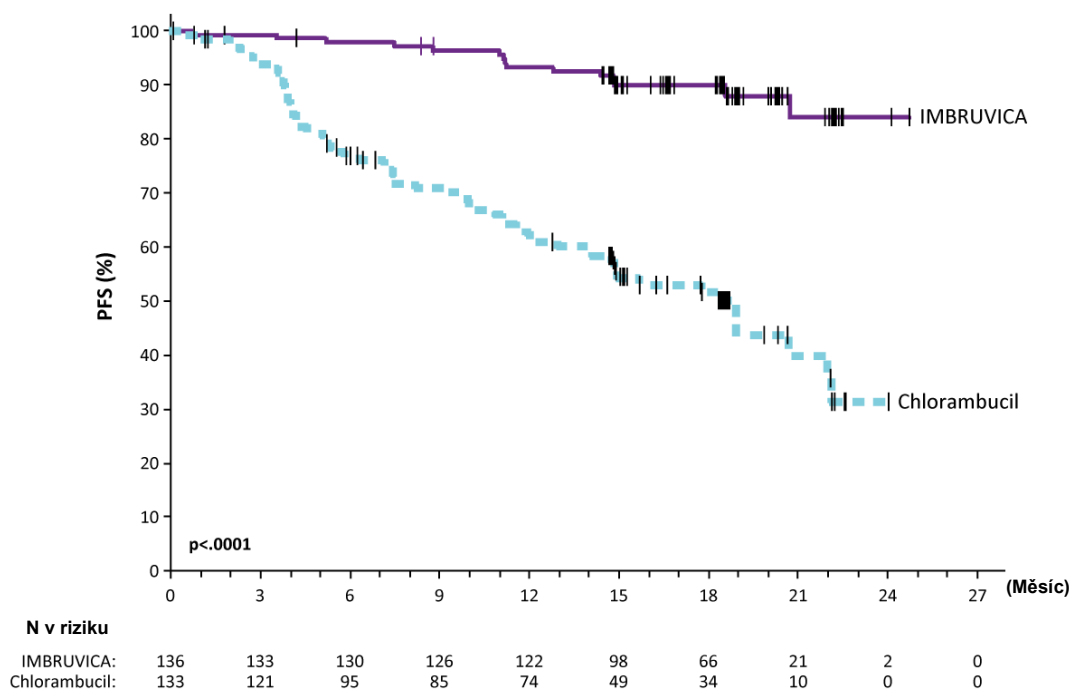
Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1115-CA		
Cílový parametr	IMBRUVICA n = 136	Chlorambucil n = 133
PFS ^a		
Počet případů (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Medián (95% CI), měsíce	nedosaženo	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR ^a (CR + PR)	82,4%	35,3%
p-hodnota	< 0,0001	
OS ^b		
Počet úmrtí (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizika; CR = kompletní odpověď; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná odpověď

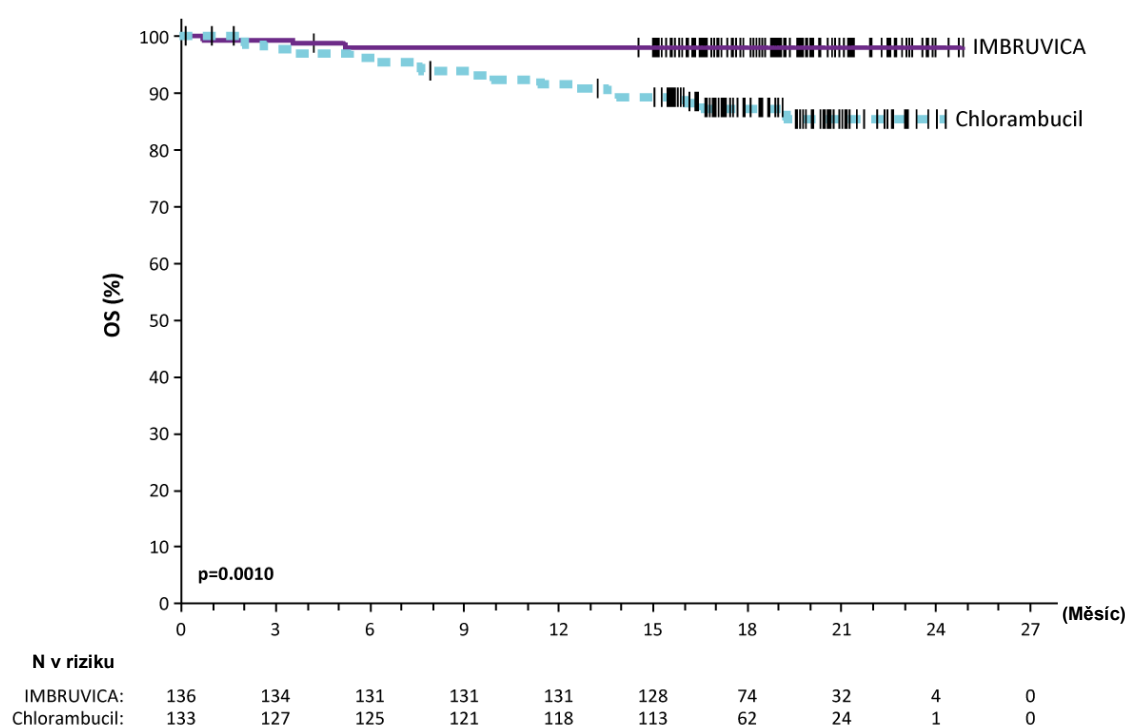
^a hodnocení IRC, medián sledování 18,4 měsíců.

^b Medián OS nebyl dosažen u obou ramen. $p < 0,005$ pro OS.

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA



Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka OS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA

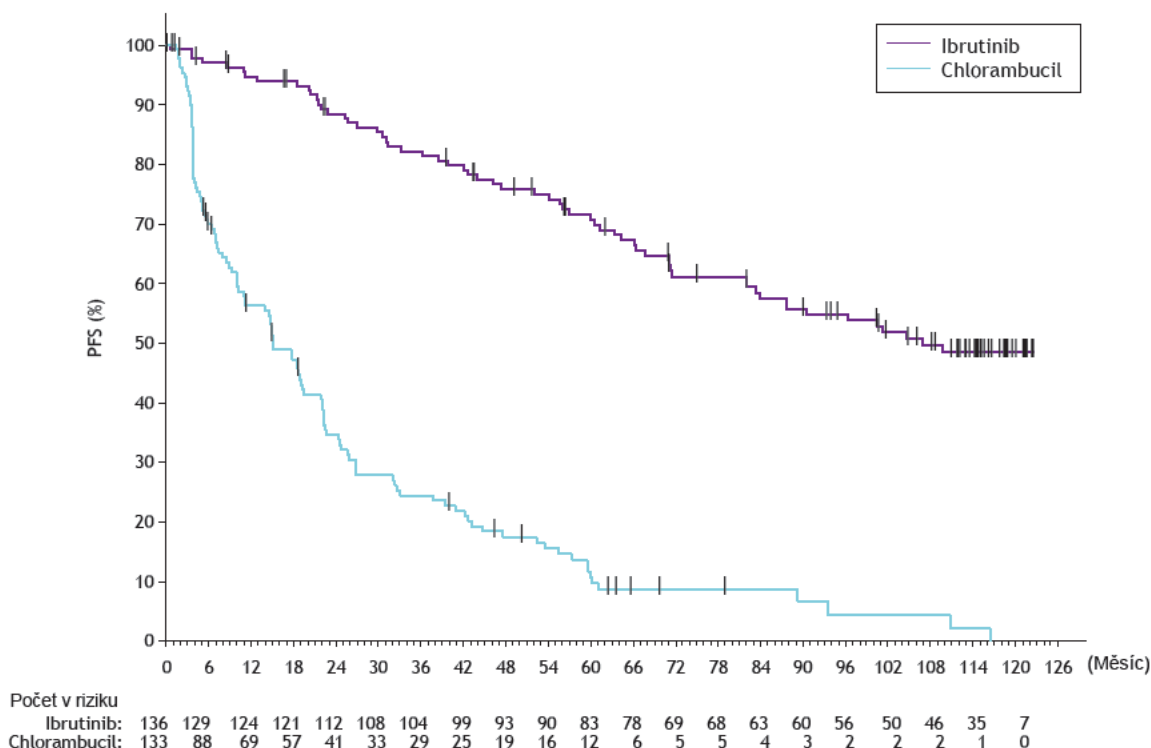


Léčebné účinky ibrutinibu ve studii PCYC-1115-CA byly konzistentní u všech vysoce rizikových pacientů s del17p/mutací TP53, del11q a/nebo nemutovaným stavem IGHV.

Konečná analýza při mediánu sledování > 9 let (115 měsíců)

S mediánem sledování během studie v délce 115 měsíců ve studii PCYC-1115-CA a v prodloužené studii bylo u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA pozorováno 85% snížení rizika úmrtí nebo progresu podle hodnocení zkoušejícím. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA byl 107 měsíců a v rameni léčeném chlorambucilem 15 měsíců; (poměr rizik = 0,155 [95% CI (0,110; 0,220)]. Na obrázku 6 je uvedena aktualizovaná Kaplanova-Meierova křivka PFS. V rameni léčeném ibrutinibem bylo zachováno zlepšení ORR (91,2 %) v porovnání s ramenem léčeným chlorambucilem (36,8 %). Míra úplné odpovědi (CR a CRi) v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA se mezi primární analýzou a uzavřením studie zvýšila z 11 % na 36 %. Kaplanův-Meierův hraniční odhad OS po 108 měsících byl v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA 68,0 %.

Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA se 115měsíčním sledováním



Kombinovaná léčba

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s dosud neléčenou CLL nebo neléčeným SLL byla dále hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3 (PCYC-1130-CA) přípravku IMBRUVICA v kombinaci s obinutuzumabem versus chlorambucil v kombinaci s obinutuzumabem. Tato studii zařazovala pacienty, kteří byli ve věku 65 let nebo starší nebo ve věku <65 let s koexistující chorobou, sníženou renální funkcí dle měření clearance kreatininu <70 ml/min nebo s přítomností del17p/mutace TP53. Pacienti (n = 229) byli randomizováni v poměru 1:1 buď do skupiny léčené přípravkem IMBRUVICA v dávce 420 mg denně do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity, nebo chlorambucilem v dávce 0,5 mg/kg 1. a 15. den každého 28denního cyklu po 6 cyklů. V obou

ramenech pacienti dostali 1 000 mg obinutuzumabu 1., 8. a 15. den prvního cyklu, následovala léčba první den v 5 následujících cyklech (celkem 6 cyklů, každý po 28 dnech). První dávka obinutuzumabu byla rozdělena mezi 1. (100 mg) a 2. (900 mg) den.

Medián věku byl 71 let (rozmezí 40 až 87 let), 64 % byli muži a 96 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 (48 %) nebo 1 až 2 (52 %). Při zahájení studie mělo 52 % pokročilé klinické stadium (stadium III nebo IV dle Raie), 32 % pacientů mělo bulky disease (≥ 5 cm), 44 % s výchozí anémií, 22 % s výchozí trombocytopenií, 28 % mělo $Cl_{cr} < 60$ ml/min a medián kumulativní škály přidružených onemocnění pro geriatrické pacienty (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics - CIRS-G) byl 4 (rozmezí 0 až 12). Při vstupu do studie vykazovalo 65 % pacientů CLL/SLL s vysoce rizikovými faktory (del17p/mutace TP53 [18 %], del11q [15 %] nebo nemutovaný stav IGHV [54 %]).

Přežití bez progresse onemocnění (PFS) hodnocené IRC podle kritérií IWCLL ukázalo v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA 77% statisticky významné snížení rizika úmrtí nebo progresse. Při mediánu doby sledování ve studii trvající 31 měsíců nebylo mediánu PFS v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem dosaženo a v rameni léčeném chlorambucilem + obinutuzumabem byl 19 měsíců. Výsledky účinnosti ze studie PCYC-1130-CA jsou uvedeny v tabulce 8 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 7.

Tabulka 8: výsledky účinnosti ve studii PCYC-1130-CA		
Cílový parametr	IMBRUVICA+Obinutuzumab n=113	Chlorambucil+Obinutuzumab n=116
Přežití bez progresse onemocnění^a		
Počet příhod (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Medián (95% CI), měsíce	Nebylo dosaženo	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Celkový výskyt odpovědi^a	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

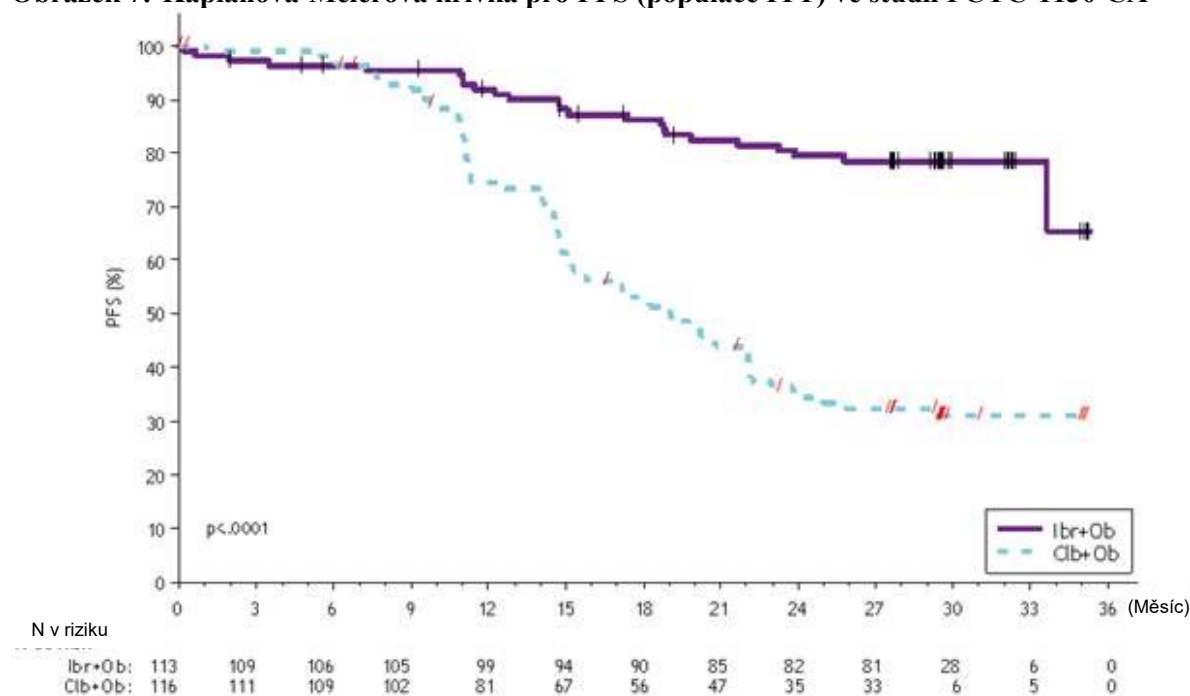
CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď.

^a Hodnoceno IRC.

^b Zahnuje 1 pacienta v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA+obinutuzumabem s úplnou odpovědí a neúplnou úpravou kostní dřeně (CRi).

^c PR = PR+nPR.

Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1130-CA



Léčebné účinky ibrutinibu byly v rámci celé vysoce rizikové populace s CLL/SLL (del17p/mutace TP53, del11q nebo nemutovaný stav IGHV) konzistentní, s poměrem rizik pro PFS 0,15 [95% interval spolehlivosti (0,09; 0,27)], jak je uvedeno v tabulce 9. Odhady výskytu přežití bez progresu onemocnění po 2 letech u vysoce ohrožené populace s CLL/SLL byly 78,8 % [95% interval spolehlivosti (67,3; 86,7)] ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a 15,5 % [95% interval spolehlivosti (8,1; 25,2)] ve skupině léčené chlorambucilem + obinutuzumabem.

Tabulka 9: analýza PFS u podskupin (studie PCYC-1130-CA)			
	n	Poměr rizik	95% interval spolehlivosti
Všechny subjekty	229	0,231	0,145; 0,367
Vysoké riziko (del17p/TP53/del11q/nemutovaný stav IGHV)			
Ano	148	0,154	0,087; 0,270
Ne	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Ano	41	0,109	0,031; 0,380
Ne	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Jiné	162	0,302	0,176; 0,520
Nemutovaný stav IGHV			
Ano	123	0,150	0,084; 0,269
Ne	91	0,300	0,120; 0,749
Věk			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372

Bulky disease			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Raiovo stadium			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG podle CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Poměr rizik založený na nestratifikované analýze

Reakce související s infuzí jakéhokoli stupně byly pozorovány u 25 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a u 58 % pacientů léčených chlorambucilem + obinutuzumabem. Reakce související s infuzí stupně 3 nebo vyššího nebo závažné reakce související s infuzí byly pozorovány u 3 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a u 9 % pacientů léčených chlorambucilem + obinutuzumabem.

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s dosud neléčenou CLL nebo neléčeným SLL byla dále hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3 (E1912) přípravku IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem (IR) versus standardní chemoimunoterapie fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem (FCR). Do této studie byli zařazeni dosud neléčení pacienti s CLL nebo SLL ve věku 70 let nebo mladší. Pacienti s del17p byli ze studie vyloučeni. Pacienti (n=529) byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny léčené buď IR nebo FCR. Přípravek IMBRUVICA se podával v dávce 420 mg denně do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Fludarabin se podával v dávce 25 mg/m² a cyklofosfamid se podával v dávce 250 mg/m², oba 1., 2. a 3. den 1. až 6. cyklu. Léčba rituximabem byla zahájena v rameni léčeném IR ve 2. cyklu a v rameni léčeném FCR v 1. cyklu a podával se v dávce 50 mg/m² 1. den prvního cyklu, 325 mg/m² 2. den prvního cyklu a 500 mg/m² 1. den v 5 následujících cyklech, celkem v 6 cyklech. Každý cyklus trval 28 dní.

Medián věku byl 58 let (rozmezí 28 až 70 let), 67 % byli muži a 90 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 nebo 1 (98 %) nebo 2 (2 %). Při zahájení mělo 43 % pacientů stadium dle Raie III nebo IV a 59 % pacientů mělo CLL/SLL s vysoce rizikovými faktory (mutace TP53 [6 %], del11q [22 %] nebo nemutovaný stav IGHV [53 %]).

S mediánem doby sledování 37 měsíců jsou výsledky účinnosti ve studii E1912 uvedeny v tabulce 10. Kaplanovy-Meierovy křivky PFS, hodnoceného podle kritérií IWCLL, a OS jsou uvedeny na obrázcích 8, respektive 9.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii E1912		
Cílový parametr	Ibrutinib+rituximab (IR) n=354	Fludarabin, cyklofosfamid a rituximab (FCR) n=175
Přežití bez progrese onemocnění		
Počet příhod (%)	41 (12)	44 (25)
Progrese onemocnění	39	38
Úmrtí	2	6
Medián (95% interval spolehlivosti), měsíce	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95% interval spolehlivosti)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-hodnota ^a	<0,0001	

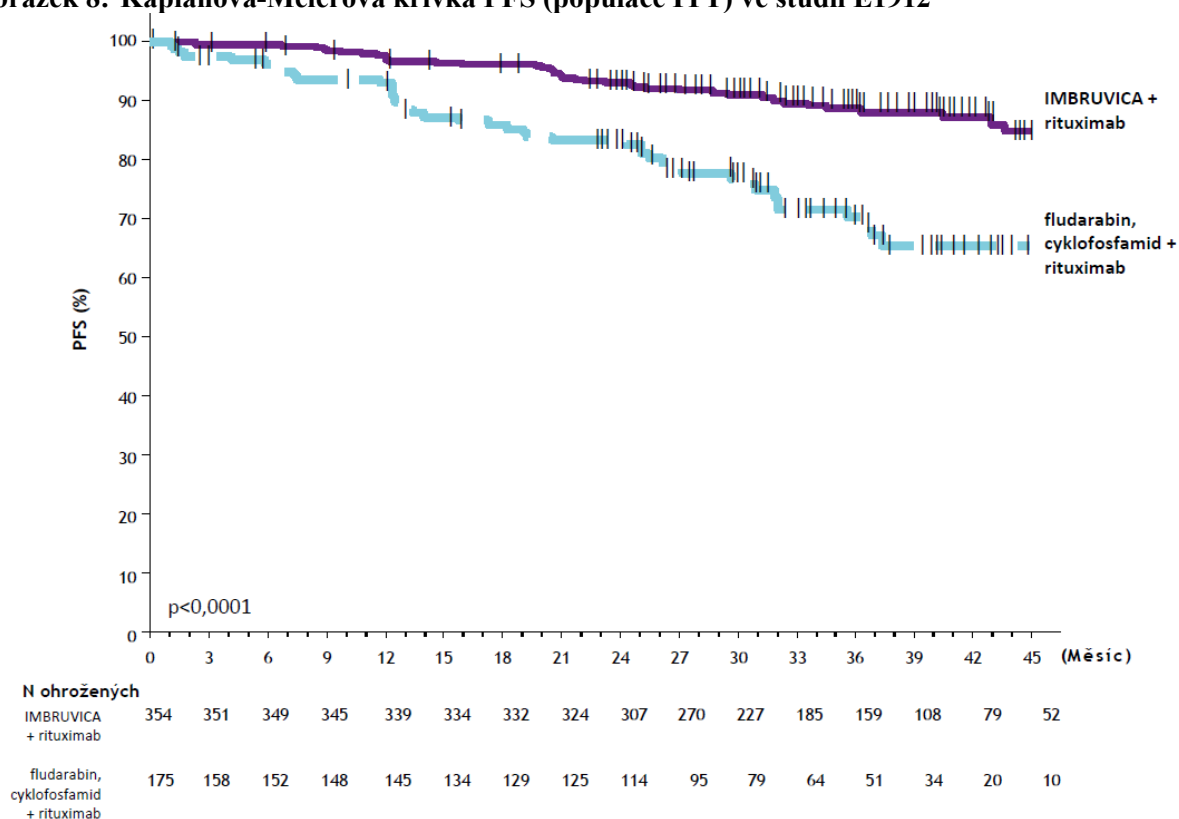
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% interval spolehlivosti)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-hodnota ^a	0,0007	
Celkový výskyt odpovědi^b (%)	96,9	85,7

^a p-hodnota je z nestratifikovaného log-rank testu.

^b Hodnoceno zkoušejícím.

HR = poměr rizik; NE = nehodnotitelné

Obrázek 8: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii E1912



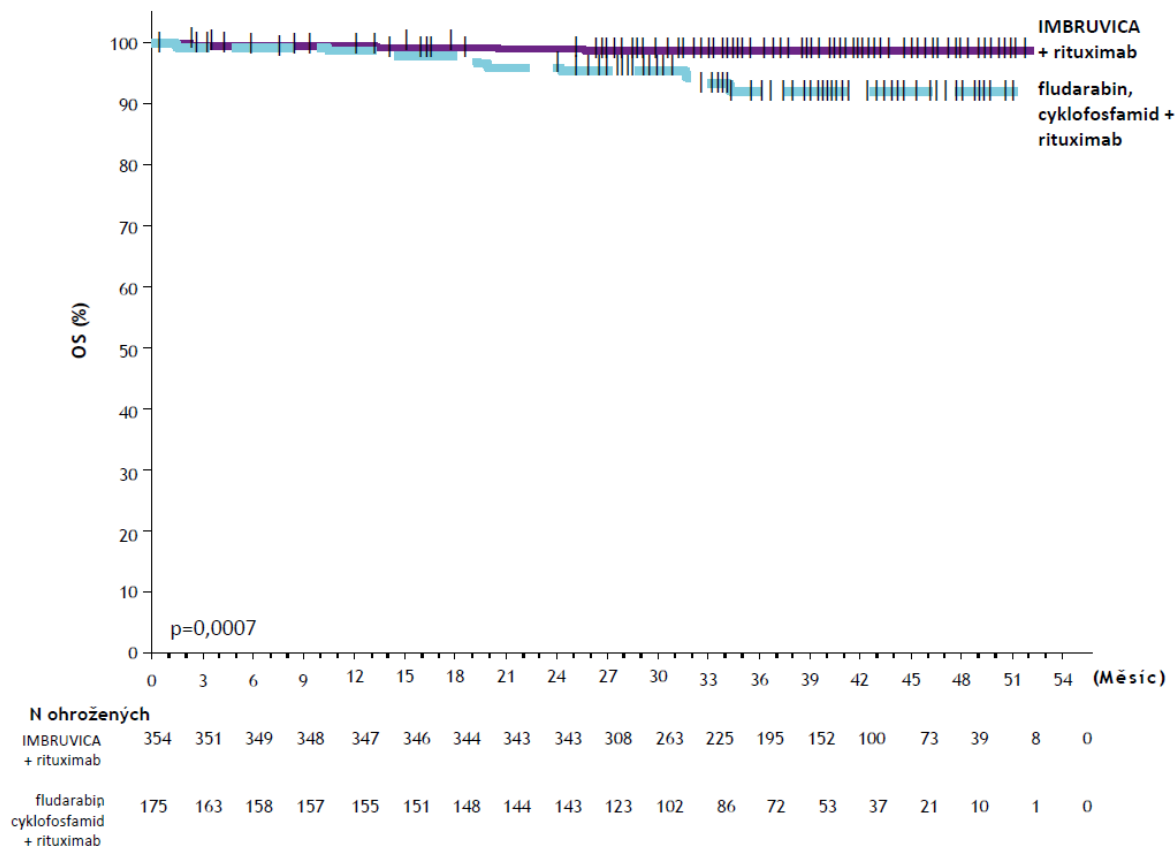
Léčebný účinek ibrutinibu byl konzistentní napříč populací s vysoce rizikovým CLL/SLL (mutace TP53, del11q nebo nemutovaný stav IGHV) s PFS HR 0,23 [95% interval spolehlivosti (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, jak je uvedeno v tabulce 11. Odhad výskytu PFS po 3 letech pro vysoce rizikovou CLL/SLL populaci byl 90,4 % [95% interval spolehlivosti (85,4; 93,7)] v rameni léčeném IR a 60,3 % [95% interval spolehlivosti (46,2; 71,8)] v rameni léčeném FCR.

Tabulka 11: Analýza PFS u podskupin (studie E1912)			
	n	Poměr rizik	95% interval spolehlivosti
Všechny subjekty	529	0,340	0,222; 0,522
Vysoké riziko (TP53/del11q/nemutovaný stav IGHV)			
Ano	313	0,231	0,132; 0,404
Ne	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Ano	117	0,199	0,088; 0,453

Ne	410	0,433	0,260; 0,722
Nemutovaný stav IGHV			
Ano	281	0,233	0,129; 0,421
No	112	0,741	0,276; 1,993
Bulky disease			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Raiovo stadium			
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

Poměr rizik je založen na nestratifikované analýze

Obrázek 9: Kaplanova-Meierova křivka OS (populace ITT) ve studii E1912



Kombinovaná léčba s fixní dobou trvání

V randomizované, otevřené studii fáze 3 (CLL3011) byla hodnocena bezpečnost a účinnost léčby s fixní dobou trvání přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem v porovnání s chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem u pacientů s dosud neléčenou CLL. Do studie byli zařazeni pacienti s dosud neléčenou CLL ve věku 65 let nebo více a dospělí pacienti ve věku < 65 let se skóre CIRS > 6 nebo $Cl_{cr} \geq 30$ až < 70 ml/min. Pacienti s del 17p nebo známými mutacemi TP53 byli vyloučeni. Pacienti (n = 211) byli v poměru 1:1 randomizováni buď do skupiny léčené přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem nebo do skupiny léčené chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem.

Pacienti ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA plus venetoklax dostali 3 cykly přípravku IMBRUVICA v monoterapii, po kterých následovalo 12 cyklů přípravku IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem (včetně 5týdenního schématu titrace dávky). Jeden cyklus trval 28 dní. Přípravek IMBRUVICA se podával v dávce 420 mg denně. Venetoklax se podával každý den, zahajovalo se dávkou 20 mg po dobu 1 týdne, následoval 1 týden s dávkou 50 mg, týden s dávkou 100 mg a týden s dávkou 200 mg, poté se podávala doporučená denní dávka 400 mg. Pacienti randomizovaní do skupiny léčené chlorambucilem plus obinutuzumabem byli léčeni 6 cykly. Obinutuzumab se podával v dávce 1 000 mg 1., 8. a 15. den 1. cyklu. Ve 2. až 6. cyklu se 1. den podávalo 1 000 mg obinutuzumabu. Chlorambucil se podával v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti 1. a 15. den 1. až 6. cyklu. Pacienti s potvrzenou progresí podle kritérií IWCLL po dokončení kteréhokoli režimu s fixní dobou trvání mohli být léčeni přípravkem IMBRUVICA v monoterapii.

Medián věku byl 71 let (rozmezí 47 až 93 let), 58 % byli muži a 96 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí výkonnostní stav dle ECOG 0 (35 %) 1 (53 %) nebo 2 (12 %). Při zahájení mělo 18 % pacientů CLL del 11q a 52 % nemutovaný stav IGHV.

Při výchozím hodnocení rizika syndromu nádorového rozpadu mělo 25 % pacientů vysokou nádorovou zátěž. Po 3 cyklech zaváděcí monoterapie přípravkem IMBRUVICA měla vysokou nádorovou zátěž 2 % pacientů. Vysoká nádorová zátěž byla definována jako jakákoli lymfatická uzlina ≥ 10 cm nebo jakákoli lymfatická uzlina ≥ 5 cm a absolutní počet lymfocytů $\geq 25 \times 10^9/l$.

Při mediánu doby sledování v rámci studie 28 měsíců jsou v tabulce 12 uvedeny výsledky účinnosti ve studii CLL3011, hodnoceno IRC podle kritérií IWCLL, Kaplanova-Meierova křivka PFS je uvedena na obrázku 10 a výskyt negativy minimální reziduální choroby (minimal residual disease - MRD) je uveden v tabulce 13.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii CLL3011		
Cílový parametr^a	IMBRUVICA + venetoklax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105
Přežití bez progrese onemocnění		
Počet příhod (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Medián (95% CI), měsíce	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Výskyt úplné odpovědi (%)^c	38,7	11,4
95%CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-hodnota ^d	< 0,0001	
Celkový výskyt odpovědi (%)^e	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Hodnoceno IRC

^b p-hodnota pochází ze stratifikovaného log-rank testu

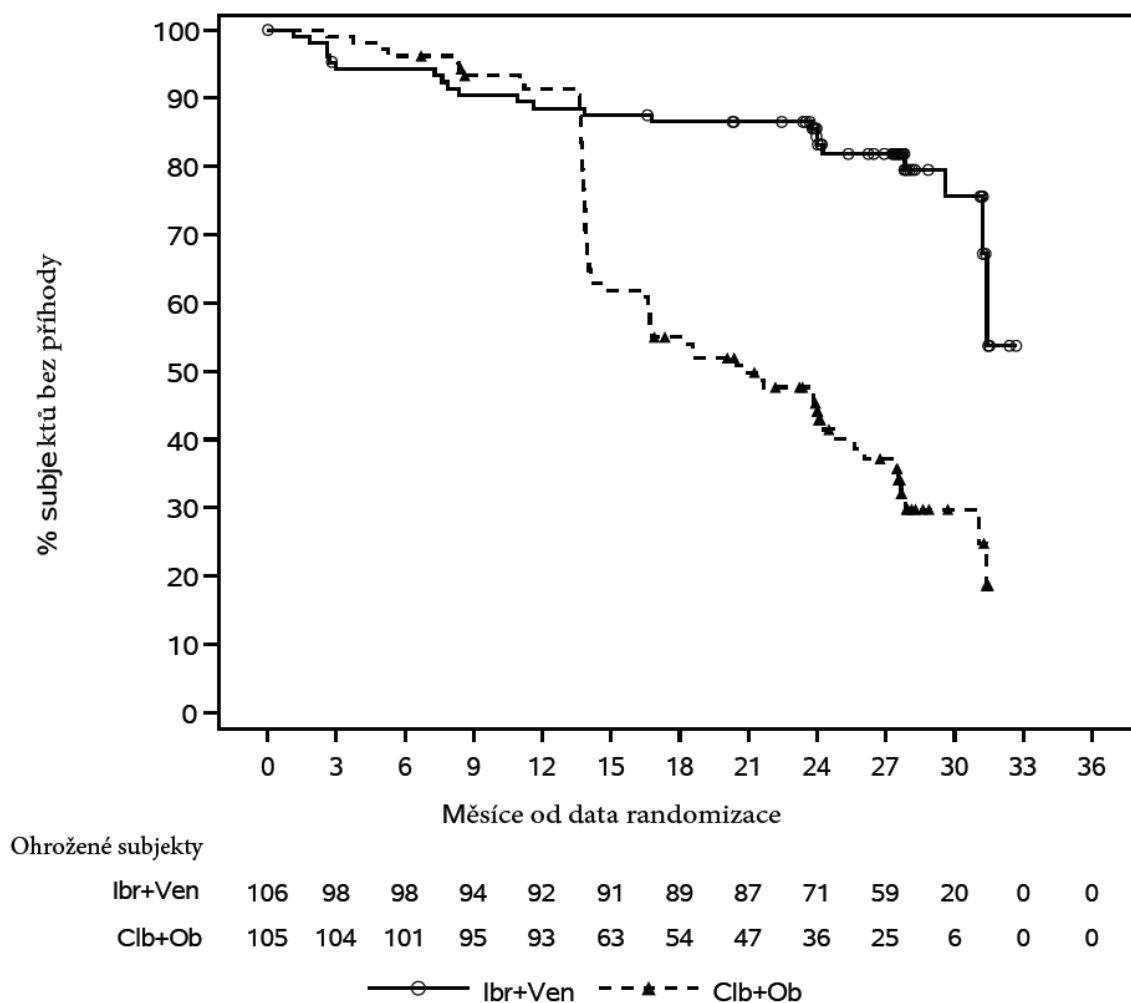
^c Zahrnuje 3 pacienty ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA + venetoklax s úplnou odpovědí s neúplnou úpravou kostní dřeně (CRi)

^d p-hodnota pochází z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chí-kvadrát testu

^e Celková odpověď = CR+CRi+nPR+PR

CR = úplná odpověď; CRi = úplná odpověď s neúplnou úpravou kostní dřeně; HR = poměr rizik; NE = nehodnotitelné; nPR = nodulární částečná odpověď; PR = částečná odpověď

Obrázek 10: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresce onemocnění (populace ITT) u pacientů s CLL ve studii CLL3011



Terapeutické účinky přípravku IMBRUVICA plus venetoklax byly u celé populace pacientů s CLL s vysokým rizikem (mutace TP53, del 11q nebo nemutovaný stav IGHV) konzistentní, kdy poměr rizik PFS byl 0,23 [95% interval spolehlivosti (0,13; 0,41)].

Údaje o celkovém přežití nebyly úplné. Při mediánu sledování 28 měsíců nebyl mezi léčebnými rameny při celkovém počtu úmrtí 23 žádný významný rozdíl: 11 (10,4 %) ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA plus venetoklax a 12 (11,4 %) ve skupině léčené chlorambucilem plus obinutuzumabem při poměru rizik OS 1,048 [95% interval spolehlivosti (0,454; 2,419)]. Po 6 měsících dodatečného sledování bylo ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA plus venetoklax hlášeno 11 (10,4 %) úmrtí a ve skupině léčené chlorambucilem plus obinutuzumabem 16 (15,2 %) při poměru rizik OS odhadovaném na hodnotu 0,760 [95% interval spolehlivosti (0,352; 1,642)].

Tabulka 13: Výskyt negativity minimální reziduální choroby ve studii CLL3011				
	Stanovení NGS^a		Průtoková cytometrie^b	
	IMBRUVICA + venetoklax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105	IMBRUVICA + venetoklax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105
Výskyt negativity MRD				
Kostní dřev, 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)
p-hodnota	< 0,0001			
Periferní krev, 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)
Výskyt negativity MRD tři měsíce po dokončení léčby				
Kostní dřev, 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)
Periferní krev, 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)

p-hodnoty pocházejí z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chí-kvadrát testu. p-hodnota výskytu negativity MRD v kostní dřeví stanovená pomocí NGS byla primární analýzou MRD.

^a Na základě prahu 10^{-4} pomocí next-generation sekvenování (clonoSEQ)

^b MRD byla hodnocena průtokovou cytometrií periferní krve nebo kostní dřevě v ústřední laboratoři. Definici negativního stavu bylo <1 CLL buňka na 10 000 leukocytů ($<1 \times 10^4$).

CI = interval spolehlivosti; NGS = next-generation sekvenování

Dvanáct měsíců po dokončení léčby byl výskyt negativity MRD v periferní krvi 49,1 % (52/106) při stanovení pomocí NGS a 54,7 % (58/106) při stanovení průtokovou cytometrií u pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA plus venetoklax a, v odpovídajícím časovém bodě, 12,4 % (13/105) při stanovení pomocí NGS a 16,2 % (17/105) při stanovení průtokovou cytometrií u pacientů léčených chlorambucilem plus obinutuzumabem.

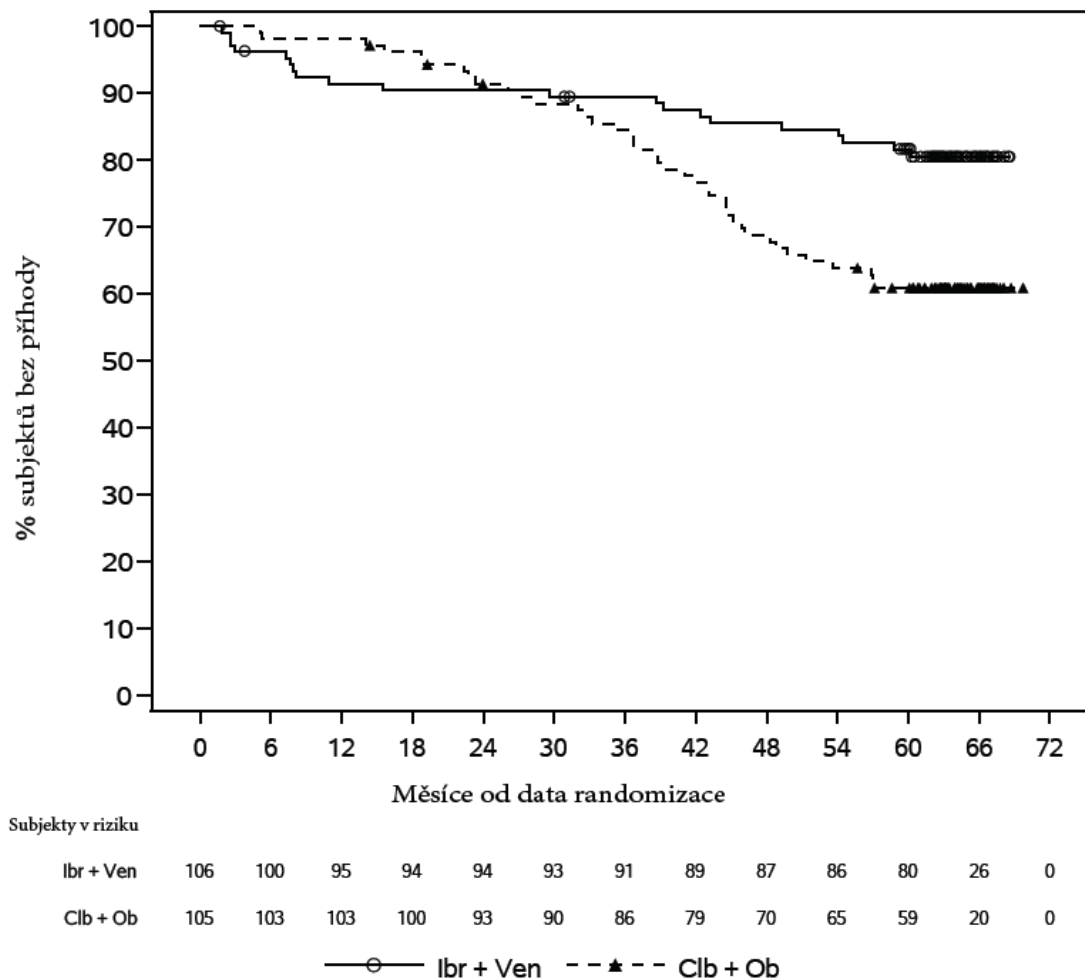
Syndrom nádorového rozpadu byl hlášen u 6 pacientů léčených chlorambucilem plus obinutuzumabem, přičemž u pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem nebyl hlášen žádný.

Medián doby sledování 64 měsíců

Při mediánu doby sledování ve studii v délce 64,0 měsíce ve studii CLL3011 bylo u pacientů pozorováno 73% snížení rizika úmrtí nebo progresu hodnocené zkoušejícím v rameni s přípravkem IMBRUVICA. Poměr rizik PFS byl 0,267 [95% CI (0,182; 0,393), nominální p-hodnota < 0,0001, bez kontroly chyby typu 1]. V rameni s přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem bylo zaznamenáno 20 (18,9 %) úmrtí a v rameni s chlorambucilem plus obinutuzumabem 40 (38,1 %) úmrtí, což odpovídá poměru rizik 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, nominální p-hodnota = 0,0039, bez kontroly chyby typu 1). Medián doby do další léčby nebyl dosažen v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA plus venetoklaxem a v rameni léčeném chlorambucilem plus obinutuzumabem byl 65 měsíců (HR = 0,233; 95% CI: 0,130; 0,416), přičemž u 15,1 % subjektů v rameni s přípravkem IMBRUVICA plus venetoklaxem a 43,8 % subjektů v rameni s chlorambucilem plus obinutuzumabem zahájilo následnou protinádorovou léčbu.

Kaplanova-Meierova křivka OS je uvedena na obrázku 11.

Obrázek 11: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (populace ITT) u pacientů s CLL/SLL ve studii CLL3011 s 64měsíčním sledováním



Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem s fixní dobou trvání u pacientů s dosud neléčenou CLL byla dále hodnocena u kohorty studie fáze 2, multicentrické, dvoukohortové studie (PCYC-1142-CA). Do studie byli zařazeni dosud neléčení pacienti s CLL ve věku 70 let nebo mladší. Do studie bylo zařazeno 323 pacientů, z nichž 159 bylo zařazeno do skupiny podstupující léčbu s fixní dobou trvání sestávající ze 3 cyklů monoterapie přípravkem IMBRUVICA následované terapií přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem po 12 cyklů (včetně 5týdenního schématu titrace dávky). Jeden cyklus trval 28 dní. Přípravek IMBRUVICA se podával v dávce 420 mg denně. Venetoklax se podával každý den, zahajovalo se dávkou 20 mg po dobu 1 týdne, následoval 1 týden s dávkou 50 mg, týden s dávkou 100 mg a týden s dávkou 200 mg, poté se podávala doporučená denní dávka 400 mg. Pacienti s potvrzenou progresí podle kritérií IWCLL po dokončení kteréhokoli režimu s fixní dobou trvání mohli být znovu léčeni přípravkem IMBRUVICA v monoterapii.

Medián věku byl 60 let (rozmezí 33 až 71 let), 67 % byli muži a 92 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí hodnotu výkonnostního stavu dle ECOG 0 (69 %) nebo 1 (31 %). Při zahájení mělo 13 %

pacientů mutaci del 17p, 18 % mělo mutaci del 11q, 17 % mutaci del 17p/TP53, 56 % mělo nemutovaný stav IGHV a 19 % mělo komplexní karyotyp. Při výchozím vyšetření ohledně rizika syndromu nádorového rozpadu mělo 21 % pacientů vysokou nádorovou zátěž.

Po 3 cyklech zaváděcí léčby přípravkem IMBRUVICA v monoterapii mělo vysokou nádorovou zátěž 1 % pacientů. Vysoká nádorová zátěž byla definována jako jakákoli lymfatická uzlina ≥ 10 cm nebo jakákoli lymfatická uzlina ≥ 5 cm a absolutní počet lymfocytů $\geq 25 \times 10^9/l$.

Při mediánu doby sledování v rámci studie 28 měsíců jsou v tabulce 14 uvedeny výsledky účinnosti ve studii PCYC-1142-CA, hodnoceno IRC podle kritérií IWCLL, a výskyt negativity minimální reziduální choroby (minimal residual disease - MRD) je uveden v tabulce 15.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti ve studii PCYC 1142-CA (kohorta s fixní dobou trvání léčby)		
Cílový parametr^a	IMBRUVICA + venetoklax	
	Bez Del 17p (n = 136)	Všichni (n = 159)
Výskyt celkové odpovědi, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Výskyt úplné odpovědi, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Medián trvání CR, měsíce (rozmezí) ^d	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

^a Hodnoceno IRC

^b Celková odpověď = CR + CRi + nPR + PR

^c Zahrnuje 3 pacienty s úplnou odpovědí s neúplnou úpravou kostní dřeně (CRi)

^d Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování

CR = úplná odpověď; CRi = úplná odpověď s neúplnou úpravou kostní dřeně; nPR = nodulární částečná odpověď;

PR = částečná odpověď; NE = nehodnotitelné

Tabulka 15: Výskyt negativity minimální reziduální choroby ve studii PCYC 1142-CA (kohorta s fixní dobou trvání léčby)		
Cílový parametr	IMBRUVICA + venetoklax	
	Bez Del 17p (n = 136)	Všichni (n = 159)
Výskyt negativity MRD		
Kostní dřev, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Periferní krev, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Výskyt negativity MRD tři měsíce po dokončení léčby		
Kostní dřev, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Periferní krev, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD byla hodnocena průtokovou cytometrií periferní krve nebo kostní dřeně v ústřední laboratoři. Definicí negativního statutu bylo < 1 CLL buňka na $10\,000$ leukocytů ($< 1 \times 10^4$).

CI = interval spolehlivosti

U pacientů s mutací del 17p/TP53 (n = 27) ve studii PCYC-1142-CA byl celkový výskyt odpovědi podle hodnocení IRC 96,3 %; výskyt úplné odpovědi byl 55,6 %, přičemž mediánu trvání úplné odpovědi nebylo dosaženo (rozmezí 4,3 až 22,6 měsíce). Výskyt negativity MRD u pacientů s mutací del 17p/TP53 3 měsíce po dokončení léčby v kostní dřevě byl 40,7 % a v periferní krvi 59,3 %.

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem nebyl hlášen žádný syndrom nádorového rozpadu.

Pacienti s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s CLL byla prokázána v jedné nekontrolované studii a v jedné randomizované kontrolované studii. Otevřená multicentrická studie (PCYC-1102-CA) zahrnovala 51 pacientů s relabující nebo refrakterní CLL, kterým byla podávána dávka 420 mg jednou denně. Přípravek IMBRUVICA byl podáván až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku činil 68 let (rozsah: 37 až 82 let), medián doby od diagnózy činil 80 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 4 terapie (rozsah: 1 až 12 terapií), včetně 92,2 % pacientů s předchozí léčbou nukleosidovým analogem, 98,0 % s předchozí léčbou rituximabem, 86,3 % s předchozí léčbou alkylačním činidlem, 39,2 % s předchozí léčbou bendamustinem a 19,6 % s předchozí léčbou ofatumumabem. Na počátku mělo 39,2 % pacientů klinické stadium Rai IV; 45,1 % pacientů mělo bulky disease (≥ 5 cm), 35,3 % mělo del17p a 31,4 % mělo del11q.

Celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) byl hodnocen podle kritérií 2008 IWCLL zkoušejícími a nezávislou hodnotící komisí (IRC). Celkový výskyt léčebné odpovědi hodnocený pomocí nezávislé hodnotící komise při následném sledování s mediánem doby 16,4 měsíců u 51 pacientů s relabujícím nebo refrakterním onemocněním byl 64,7 % (95 % CI: 50,1 %, 77,6 %), ve všech případech se jednalo o parciální odpověď. Celkový výskyt léčebné odpovědi zahrnující výskyt částečných odpovědí (PR) s lymfocytózou byl 70,6 %. Medián doby do odpovědi činil 1,9 měsíce. Hodnota DOR se pohybovala v rozmezí 3,9 až 24,2 měsíce. Mediánu DOR nebylo dosaženo.

U pacientů s relabující nebo refrakterní CLL byla provedena randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 hodnotící přípravek IMBRUVICA oproti ofatumumabu (PCYC-1112-CA). Pacienti (n = 391) byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg denně až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo ofatumumabem po dobu až 12 dávek (300/2 000 mg). Padesát sedm (57) pacientů randomizovaných k léčbě ofatumumabem bylo po progresi převedeno na přípravek IMBRUVICA. Medián věku činil 67 let (rozsah: 30-88 let), 68 % účastníků byli muži a 90 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní hodnotu ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 91 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozsah: 1 až 13 terapií). Na počátku studie mělo 58 % pacientů minimálně jeden tumor ≥ 5 cm. Třicet dva procent (32 %) pacientů mělo delecii 17p (přičemž 50 % pacientů mělo delecii 17p/mutaci TP53), 24 % mělo delecii 11q a 47 % pacientů mělo nemutovaný stav IGHV.

Přežití bez progresse (PFS) hodnocené nezávislou hodnotící komisí podle kritérií IWCLL prokázalo statisticky významné 78 % snížení rizika úmrtí nebo progresse u pacientů v rameni užívajícím přípravek IMBRUVICA. Analýza OS prokázala statisticky významné 57 % snížení rizika úmrtí u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA. Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1112-CA jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (studie PCYC-1112-CA)		
Cílový parametr	IMBRUVICA n = 195	Ofatumumab n = 196
Medián PFS	Nedosaženo	8,1 měsíců
	HR = 0,215 [95 % CI: 0,146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95 % CI: 0,238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [95 % CI: 0,216; 0,695] ^c	

ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR včetně PR s lymfocytózou ^d (%)	62,6	4,1

HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi;

OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu PR= částečná odpověď

^a Medián OS nebyl dosažen u obou ramen. $p < 0,005$ pro OS.

^b Pacienti randomizovaní k léčbě ofatumumabem byli v případě potřeby při zahájení léčby přípravkem IMBRUVICA vyloučeni.

^c Analýza senzitivity, ve které nebyli pacienti převedení z ramene s ofatumumabem vyloučeni k datu první dávky přípravku IMBRUVICA.

^d Podle IRC. Ke confirmaci odpovědi je zapotřebí opakované CT vyšetření.

^e Všechny dosažené PR; $p < 0,0001$ pro ORR.

Medián sledování ve studii = 9 měsíců

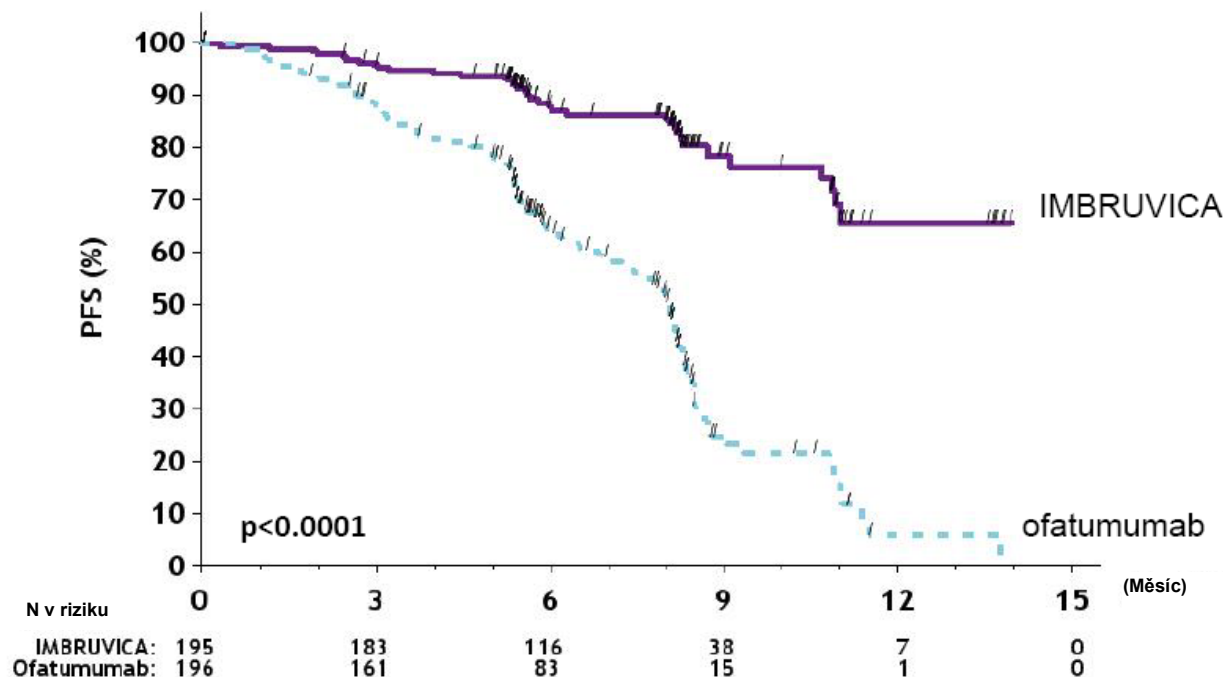
Účinnost byla obdobná v rámci všech zkoumaných podskupin, včetně pacientů s delecí a bez delecí 17p, předem stanoveným stratifikačním faktorem (tabulka 17).

Tabulka 17: Analýza podskupiny s ohledem na PFS (Studie PCYC-1112-CA)			
	n	Poměr rizika	95 % CI
Všichni jedinci	391	0,210	(0,143; 0,308)
Delece 17P			
Ano	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refrakterní onemocnění na léčbu na bázi purinových analogů			
Ano	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Věk			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Počet předchozích léčení			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bulky disease			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Poměr rizika je založen na nestratifikované analýze.

Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 12.

Obrázek 12: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1112-CA

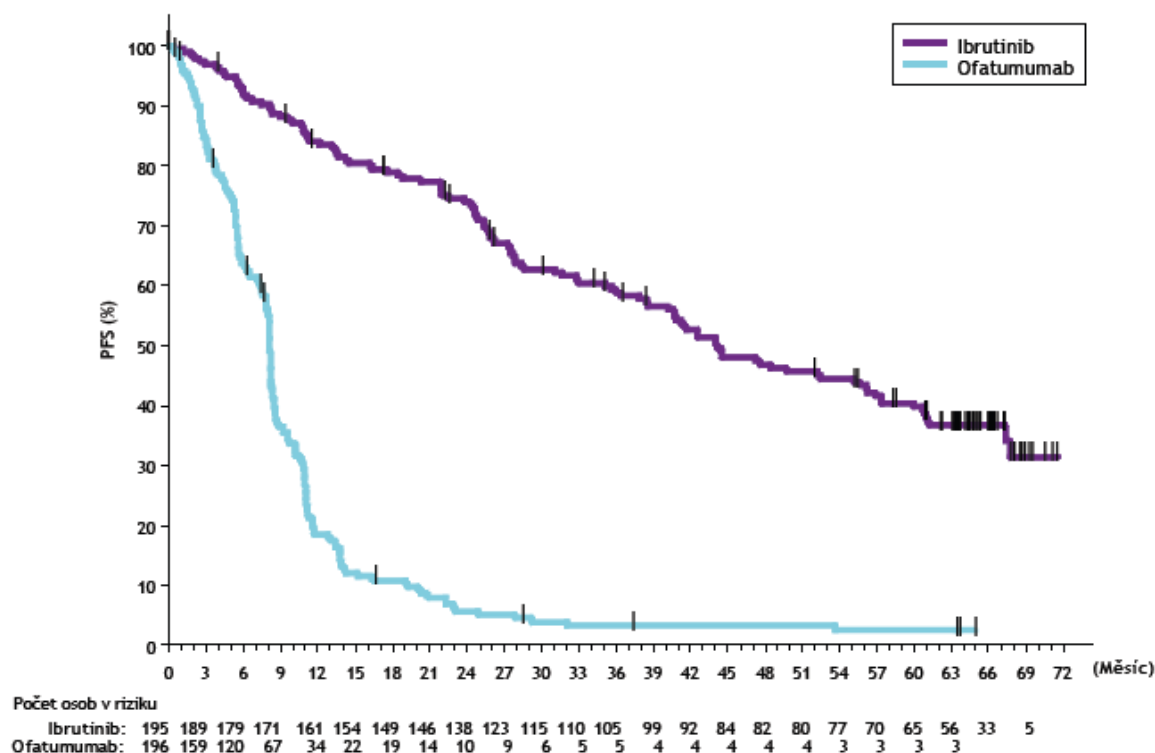


Finální analýza při 65měsíčním sledování

Při mediánu doby sledování v rámci studie trvající 65 měsíců ve studii PCYC-1112-CA bylo u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA pozorováno 85% snížení rizika úmrtí nebo progresse onemocnění podle hodnocení zkoušejícího. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS podle kritérií IWCLL byl 44,1 měsíce [95% interval spolehlivosti (38,47; 56,18)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA a 8,1 měsíce [95% interval spolehlivosti (7,79; 8,25)] v rameni léčeném ofatumumabem; poměr rizik = 0,15 [95% interval spolehlivosti (0,11; 0,20)]. Aktualizovaná Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 13. Zkoušejícím hodnocené ORR v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA bylo 87,7 % versus 22,4 % v rameni léčeném ofatumumabem. V době finální analýzy, 133 (67,9 %) ze 196 subjektů původně randomizovaných do skupiny léčené ofatumumabem přešlo na léčbu ibrutinibem. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS2 (doba od randomizace do události PFS po první následné antineoplastické terapii) podle kritérií IWCLL byl 65,4 měsíců [95% interval spolehlivosti (51,61; nelze odhadnout)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA a 38,5 měsíců [95% interval spolehlivosti (19,98; 47,24)] v rameni léčeném ofatumumabem; poměr rizik = 0,54 [95% interval spolehlivosti (0,41; 0,71)]. Medián OS byl 67,7 měsíců [95% interval spolehlivosti (61,0; nelze odhadnout)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA.

Léčebné účinky ibrutinibu ve studii PCYC-1112-CA byly u všech vysoce rizikových pacientů s delecí 17p/mutace TP53, delecí 11q a/nebo nemutovaným stavem IGHV konzistentní.

Obrázek 13: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1112-CA při finální analýze se 65měsíčním sledováním



Kombinovaná léčba

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů, po předchozí léčbě CLL, byly dále hodnoceny v randomizované multicentrické dvojité zaslepené studii fáze 3 s přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s BR ve srovnání s kombinací placebo + BR (studie CLL3001). Pacienti (n = 578) byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny k léčbě přípravkem IMBRUVICA 420 mg užívaným denně nebo placebem v kombinaci s BR až do progresu onemocnění nebo rozvoje nepříjemné toxicity. Všichni pacienti dostávali BR v maximálně šesti 28denních cyklech. Bendamustin byl podáván v dávce 70 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut v cyklu 1, v dnech 2 a 3 a v cyklech 2 až 6 v dnech 1 a 2. Celkem bylo podáno maximálně 6 cyklů. Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m² první den prvního cyklu a v dávce 500 mg/m² vždy první den v cyklech 2 až 6. Devadesát (90) pacientů randomizovaných do skupiny placebo + BR přešlo do skupiny léčené přípravkem IMBRUVICA v návaznosti na progresi potvrzenou IRC. Medián věku byl 64 let (rozmezí 31 až 86 let), 66 % pacientů byli muži, 91 % bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní hodnotu ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 6 let, medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozmezí: 1 až 11). Při vstupu mělo 56 % pacientů minimálně jeden tumor ≥ 5 cm, 26 % mělo delecii 11q.

Přežití bez progresu (PFS) hodnotila nezávislá hodnotící komise (IRC) dle kritérií IWCLL. Výsledky účinnosti ve studii CLL3001 jsou uvedeny v tabulce 18.

Tabulka 18: Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (studie CLL3001)		
Cílový parametr	IMBRUVICA + BR n = 289	Placebo + BR n = 289
PFS ^a		

Medián (95% CI), měsíce	Nedosaženo	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 spolehlivosti; HR = poměr rizika; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi;

OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu

^a Hodnoceno IRC.

^b Hodnoceno IRC, ORR (kompletní odpověď, kompletní odpověď s neúplnou úpravou kostní dřeně, částečná nodulární odpověď, částečná odpověď).

^c Medián OS nebyl dosažen u obou ramen.

WM

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u WM (lymfoplazmocytární lymfom vylučující IgM) byla vyhodnocena v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii u 63 již léčených pacientů. Medián věku činil 63 let (rozsah: 44 až 86 let), 76 % účastníků byli muži a 95 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 74 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozsah: 1 až 11 terapií). Na počátku studie byl medián hodnoty IgM v séru 3,5 g/dl a 60 % pacientů bylo anemických (hodnota hemoglobinu ≤ 11 g/dl nebo 6,8 mmol/l).

Přípravek IMBRUVICA byl podáván perorálně v dávce 420 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem v této studii byl celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) hodnocený zkoušejícím. ORR a DOR byly hodnoceny podle kritérií z Third International Workshop of WM. Odpovědi na přípravek IMBRUVICA jsou uvedeny v tabulce 19.

Tabulka 19: ORRa DOR u pacientů s WM	
	Celkem (n = 63)
ORR (%)	87,3
95 % CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Medián DOR v měsících (rozsah)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; NR = nebylo dosaženo; MR = malá léčebná odpověď;

PR = částečná odpověď; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; ORR = MR + PR + VGPR

Medián doby pozorování ve studii = 14,8 měsíce

Medián doby do odpovědi byl 1,0 měsíce (rozsah: 0,7 až 13,4 měsíce).

Výsledky účinnosti léčby byly taktéž posouzeny. IRCa ukázaly 83 % ORR, přičemž velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) byla zaznamenána u 11 % a částečná odpověď (PR) u 51 % pacientů.

Kombinovaná terapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA při WM byla dále hodnocena u pacientů s dosud neléčenou nebo již léčenou WM v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené studii přípravku IMBRUVICA fáze 3 v kombinaci s rituximabem versus placebo v kombinaci s rituximabem (PCYC-1127-CA). Pacienti (n=150) byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg denně nebo placebem v kombinaci s rituximabem do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Rituximab byl podáván jednou týdně v dávce 375 mg/m² 4 po sobě jdoucí týdny (1. až 4. týden), následovala druhá kúra podávání rituximabu jednou týdně 4 po sobě jdoucí týdny (17. až 20. týden).

Medián věku byl 69 let (rozmezí 36 až 89 let), 66 % byli muži a 79 % běloši. Devadesát tři procenta pacientů měla výchozí výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1 a 7 % pacientů mělo výchozí stav výkonnosti dle ECOG 2. Čtyřicet pět procent pacientů bylo dosud neléčených a 55 % již léčeno bylo. Medián doby od diagnózy byl 52,6 měsíce (u dosud neléčených pacientů = 6,5 měsíce a u pacientů již léčených = 94,3 měsíce). U již léčených pacientů byl medián počtu předchozích terapií 2 (rozmezí 1 až 6 terapií). Při zahájení byl medián hodnoty sérového IgM 3,2 g/dl (rozmezí 0,6 až 8,3 g/dl), 63 % pacientů byla anemická (hemoglobin ≤ 11 g/dl nebo 6,8 mmol/l) a mutace MYD88 L265P byly přítomny u 77 % pacientů, nepřítomny u 13 % pacientů a u 9 % pacientů nebylo možno stav mutace vyhodnotit.

V primární analýze s mediánem doby sledování 26,5 měsíce byl poměr rizik PFS hodnocený IRC 0,20 [95 % CI (0,11; 0,38)]. Poměry rizik pro PFS u dosud neléčených pacientů, již léčených pacientů a pacientů s mutacemi MYD88 L265P nebo bez nich byly konzistentní s poměry rizik pro PFS v populaci ITT.

Reakce související s infuzí stupně 3 nebo 4 byly pozorovány u 1 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA+rituximabem a u 16 % pacientů léčených placebem+rituximabem.

Vzplanutí nádoru ve formě vzestupu IgM se vyskytlo u 8,0 % subjektů ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA+rituximabem a u 46,7 % subjektů ve skupině léčené placebem+rituximabem.

Závěrečná analýza po 63 měsících

Výsledky účinnosti hodnocené IRC v době závěrečné analýzy s celkovou délkou sledování 63 měsíců jsou pro PCYC-1127-CA uvedeny v tabulce 20 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 14. Poměry rizika PFS pro léčbu dosud neléčených pacientů (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) a dříve léčených pacientů (0,22 [95% CI (0,11, 0,43)]) odpovídaly poměru rizik PFS pro populaci ITT.

Tabulka 20: Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1127-CA (závěrečná analýza*)		
Cílový parametr	IMBRUVICA+R n = 75	Placebo+R n = 75
Přežití bez progresu onemocnění ^{a, b}		
Počet příhod (%)	22 (29)	50 (67)
Medián (95% CI), měsíce	Nebyl dosažen	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
p-hodnota	< 0,0001	
Čas do další léčby		
Medián (95% CI), měsíce	Nebyl dosažen	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Nejlepší celková odpověď ^c (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Celkový výskyt odpovědi ^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Medián trvání celkové odpovědi, měsíce (rozmezí)	Nebyl dosažen (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)

Výskyt odpovědi (CR, VGPR, PR)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Medián trvání odpovědi, měsíce (rozmezí)	Nebyl dosažen (1,9+; 58,9+)	Nebyl dosažen (4,6; 49,7+)
Výskyt setrvalého zlepšení hemoglobinu^{c, e} (%)	77,3	42,7

CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; HR = poměr rizik; MR = malá léčebná odpověď; PR = částečná odpověď; R = rituximab; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď

* Medián doby sledování ve studii = 49,7 měsíce.

^a Hodnoceno IRC.

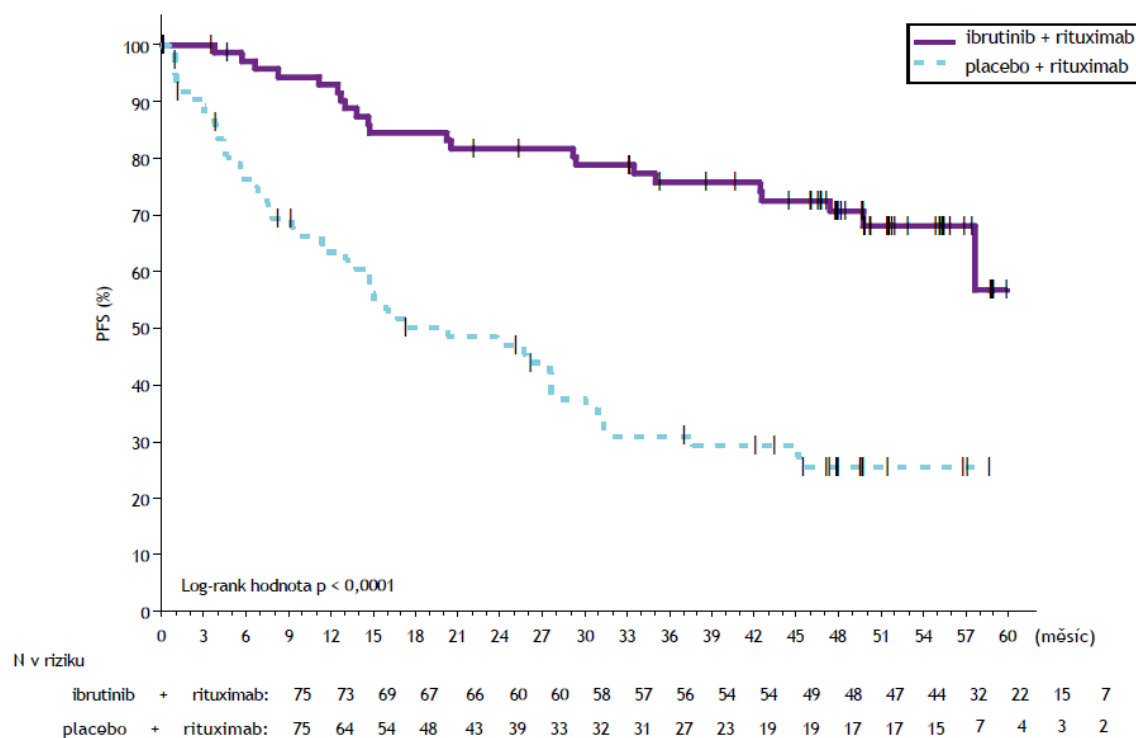
^b Odhady PFS ve 4 letech byly 70,6 % [95 % CI (58,1; 80,0)] ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA + R oproti 25,3 % [95 % CI (15,3; 36,6)] ve skupině léčené placebem + R.

^c p-hodnota související s výskytem odpovědi byla <0,0001.

^d Četnosti dosažení odpovědi byly 76 % oproti 41 % u dosud neléčených pacientů a 76 % oproti 22 % u dříve léčených pacientů ve skupinách léčených přípravkem IMBRUVICA + R oproti skupinám léčeným placebem + R.

^e Definováno jako zvýšení o ≥ 2 g/dl oproti výchozí hodnotě bez ohledu na výchozí hodnotu nebo jako zvýšení na > 11 g/dl se zlepšením o $\geq 0,5$ g/dl, pokud výchozí hodnota byla ≤ 11 g/dl.

Obrázek 14: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1127-CA (závěrečná analýza)



Studie PCYC-1127-CA měla separátní rameno s 31 pacientem s již léčenou WM, u kterých selhala předchozí léčba zahrnující rituximab a kteří dostávali přípravek IMBRUVICA v monoterapii. Medián věku byl 67 let (rozmezí 47 až 90 let). Osmdesát jedno procento pacientů mělo výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 nebo 1 a 19 % mělo výchozí výkonnostní stav dle ECOG 2. Medián počtu předchozích

terapií byl 4 (rozmezí 1 až 7 terapií). Dle hodnocení IRC s celkovou dobou sledování 61 měsíců byla četnost odpovědí, pozorovaná ve studii PCYC-1127-CA v rameni s monoterapií 77 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR). Medián trvání odpovědi byl 33 měsíců (rozmezí 2,4 až 60,2+ měsíce). Celková četnost odpovědí dle IRC, pozorovaná v rameni monoterapie byla 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR, 10 % MR). Medián trvání celkové odpovědi byl 39 měsíců (rozmezí od 2,07 do 60,2+ měsíce).

Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku IMBRUVICA u pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk byly hodnoceny ve dvojdielné, multicentrické, otevřené studii fáze 3 (LYM3003) přípravku IMBRUVICA v kombinaci buď s režimem rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid a dexamethason (RICE), nebo s režimem rituximab, vinkristin, ifosfamid, karboplatina, idarubicin a dexamethason (RVICI), jako základní terapií.

Část 1 studie (21 pacientů ve věku 3 až 17 let) hodnotila dávku, která se měla použít v části 2 (51 pacientů ve věku 3 až 19 let) (viz bod 5.2).

V části 2 byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 buď do skupiny, které se podával přípravek IMBRUVICA v dávce 440 mg/m² denně (věk pod 12 let) nebo 329 mg/m² (věk 12 let a vyšší) se základní terapií, nebo základní terapie samotná do dokončení 3 cyklů terapie, transplantace, progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primární cílový parametr spočívající v superioritě přežití bez příhody (event-free survival - EFS) nebyl naplněn, což naznačuje, že přidání ibrutinibu k režimu RICE nebo RVICI neznamena žádný dodatečný přínos (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ibrutinib je po perorálním podání rychle absorbován s mediánem hodnoty T_{max} 1 až 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost nalačno ($n = 8$) byla 2,9 % (90 %CI = 2,1 – 3,9) a dvojnásobná v případě kombinace s jídlem. Farmakokinetika ibrutinibu se významně neliší u pacientů s různými B-buněčnými malignitami. Expozice ibrutinibu se zvyšuje s dávkou až do 840 mg. Hodnota AUC v rovnovážném stavu pozorovaná u pacientů při dávce 560 mg činila 953 ± 705 ng h/ml (průměr $\pm$ směrodatná odchylka). Podání ibrutinibu v lačném stavu vedlo přibližně k 60 % expozici (AUC_{last}) v porovnání se stavem 30 minut před, 30 minut po (v sytém stavu) nebo 2 hodiny po snídani s vysokým obsahem tuků.

Rozpustnost ibrutinibu je závislá na pH, při vyšším pH je rozpustnost nižší. U zdravých jedinců, kterým byla podána jedna dávka 560 mg ibrutinibu nalačno po užívání omeprazolu v dávce 40 mg jedenkrát denně po dobu 5 dní, v porovnání se samotným ibrutinibem, byly geometrické střední poměry (90% CI) 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) a 38 % (26-53 %) jednotlivě pro AUC_{0-24} , AUC_{last} , a C_{max} .

Distribuce

Reverzibilní vazba ibrutinibu na lidské plazmatické proteiny *in vitro* činila 97,3 %, bez závislosti na koncentraci v rozmezí od 50 do 1 000 ng/ml. Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu ($V_{d,ss}/F$) byl přibližně 10 000 l.

Metabolismus

Ibrutinib je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 za vzniku dihydrodiolového metabolitu s inhibiční aktivitou vůči BTK přibližně 15krát nižší, než je aktivita ibrutinibu. Podíl CYP2D6 na metabolismu ibrutinibu je minimální.

Z tohoto důvodu nejsou nutná žádná bezpečnostní opatření u pacientů s různými genotypy CYP2D6.

Eliminace

Zdánlivá clearance (CL/F) je přibližně 1 000 l/h. Poločas ibrutinibu je 4 až 13 hodin.

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného [¹⁴C]-ibrutinibu zdravým jedincům bylo přibližně 90 % radioaktivity vyloučeno do 168 hodin, přičemž většina (80 %) se vylučuje stolicí a < 10 % močí. Nezměněný ibrutinib tvořil přibližně 1 % radioaktivně značeného exkrečního produktu ve stolicí a v moči nebyl přítomen.

Zvláštní populace

Starší osoby

Populační farmakokinetika ukázala, že věk nemá významný vliv na clearance ibrutinibu z cirkulace.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje ukazují, že expozice ibrutinibu u dětí s relabujícím nebo refrakterním non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk ve věku 12 let a starších léčených denní dávkou 329 mg/m² a u dětí ve věku 3 roky až méně než 12 let léčených denní dávkou 440 mg/m² byly obecně v rozmezí expozic pozorovaných u dospělých pacientů, jimž se podávala denní dávka 560 mg.

Pohlaví

Údaje z populační farmakokinetiky ukázaly, že pohlaví nemá významný vliv na clearance ibrutinibu z cirkulace.

Rasa

Nejsou k dispozici dostatečná data k vyhodnocení vlivu rasy na farmakokinetiku ibrutinibu.

Tělesná hmotnost

Údaje z populační farmakokinetiky ukazují, že tělesná hmotnost (rozsah: 41 až 146 kg; průměr [SD]): 83 [19 kg]) měla zanedbatelný vliv na clearance ibrutinibu.

Porucha funkce ledvin

Ibrutinib má minimální renální clearance; vylučování metabolitů močí činí < 10 % dávky. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické studie. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Ibrutinib je metabolizován v játrech. Byla provedena studie u neonkologických pacientů s poruchou funkce jater, kterým byla nalačno podána jednorázová dávka 140 mg léčivého přípravku. Vliv poruchy funkce jater se podstatně lišil mezi jednotlivci, ale v průměru bylo pozorováno 2,7násobné, 8,2násobné, respektive 9,8násobné zvýšení expozice (AUC_{last}) ibrutinibu u subjektů s lehkou (n = 6, Child-Pugh třída A), středně těžkou (n = 10, Child-Pugh třída B) a těžkou (n = 8, Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater. Volná frakce ibrutinibu se zvyšovala s mírou poruchy funkce, a dosáhla hodnoty 3,0, 3,8, resp. 4,8 % u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater oproti 3,3 % v plazmě odpovídajících zdravých kontrol v rámci této studie. Odpovídající zvýšení expozice (AUC_{unbound, last}) nevázanému ibrutinibu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se odhaduje na 4,1násobek, 9,8násobek, resp. 13násobek původní hodnoty (viz bod 4.2).

Společné podání s transportními substráty/inhibitory

In vitro studie ukázaly, že ibrutinib není substrátem P-gp ani jiných významných transportérů vyjma OCT2. Dihydrodiolový metabolit a jiné metabolity jsou substráty P-gp. Ibrutinib je *in vitro* inhibitorem P-gp a BCRP (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány ve studiích trvajících 13 týdnů u potkanů a psů. Bylo zjištěno, že ibrutinib vyvolává gastrointestinální účinky (měkká stolice/průjem a/nebo zánět) a lymfoidní deplece u potkanů a psů užívajících dávku, při které ještě nebyl pozorován škodlivý účinek (NOAEL), odpovídající 30 mg/kg/den u obou těchto zvířecích druhů. Na základě průměrné expozice (AUC) při klinické dávce 560 mg/den činil poměr AUC 2,6 resp. 21 při podání dávky NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) u samců a samic potkanů a 0,4 resp. 1,8 při podání dávky NOAEL u samců a samic psů. Nejnižší dávka s pozorovatelným negativním účinkem LOEL (Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/den) u psa odpovídala 3,6násobku (samci) resp. 2,3násobku (samice) klinické dávky. U potkanů byla pozorována středně těžká atrofie acinárních buněk pankreatu (považována za nežádoucí účinek) při dávkách ≥ 100 mg/kg u potkaních samců (2,6x AUC expozice), zatímco u samic nebyla tato atrofie pozorována při dávkách až do 300 mg/kg/den (21,3násobné rozpětí AUC expozice). U samic potkanů, kterým byla podána dávka ≥ 100 mg/kg/den (20,3násobné rozpětí AUC expozice), byl pozorován mírný úbytek trabekulární a kortikální kosti. Všechny gastrointestinální, lymfatické a kostní potíže se upravily po rekonvalescenci v délce 6-13 týdnů. Nález na pankreatu se částečně upravily po srovnatelné rekonvalescenční periodě.

Studie juvenilní toxicity nebyly provedeny.

Kancerogenita/genotoxicita

Ibrutinib nebyl kancerogenní v 6měsíční studii u transgenních (Tg.rasH2) myši v perorálních dávkách až 2 000 mg/kg/den s hranicí expozice odpovídající přibližně 23- (samci) až 37násobku (samice) AUC ibrutinibu u člověka při denní dávce 560 mg.

Ibrutinib neměl genotoxické vlastnosti při experimentech na bakteriích, savčích buňkách nebo myších.

Reprodukční toxicita

U březích samic potkanů byl ibrutinib v dávce 80 mg/kg/den spojen se zvýšeným výskytem postimplantačních ztrát, viscerálních malformací (na úrovni srdce a velkých cév) a změn na skeletu při expozici odpovídající 14násobku AUC u pacientů s denní dávkou 560 mg. Při dávce ≥ 40 mg/kg/den byl ibrutinib spojen se sníženou fetální tělesnou hmotností (poměr AUC $\geq 5,6$ v porovnání s denní dávkou 560 mg u pacientů). Prahová dávka bez nežádoucích účinků (NOAEL) pro plod tak činila 10 mg/kg/den (přibližně 1,3násobek AUC ibrutinibu při dávce 560 mg denně (viz bod 4.6).

U březích králíků byl ibrutinib v dávce 15 mg/kg/den nebo vyšší spojován se skeletálními malformacemi (fúze sterny) a ibrutinib v dávce 45 mg/kg/den byl spojován se zvýšenou postimplantační ztrátou. Ibrutinib v dávce 15 mg/kg/den způsobil malformace u králíků (přibližně 2násobek AUC ibrutinibu u pacientů s MCL s denní dávkou 560 mg a 2,8násobek expozice u pacientů s CLL nebo WM užívající ibrutinib v denní dávce 420 mg). Prahová dávka bez nežádoucích účinků (NOAEL) pro plod tak činila 5 mg/kg/den (přibližně 0,7násobek AUC ibrutinibu při dávce 560 mg denně) (viz bod 4.6).

Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční schopnost samců nebo samic potkanů při maximálních testovaných dávkách 100 mg/kg/den (HED 16 mg/kg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

Mikrokrystalická celulóza

Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Černý inkoust:

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvičky s polypropylenovým s dětským bezpečnostním uzávěrem.

Každá krabička obsahuje jednu lahvičku obsahující buď 90, nebo 120 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/945/001 (90 tvrdých tobolek)

EU/1/14/945/002 (120 tvrdých tobolek)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. října 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IMBRUVICA 140 mg potahované tablety
IMBRUVICA 280 mg potahované tablety
IMBRUVICA 420 mg potahované tablety
IMBRUVICA 560 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

IMBRUVICA 140 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 140 mg ibrutinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 28 mg monohydrátu laktózy.

IMBRUVICA 280 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 280 mg ibrutinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 56 mg monohydrátu laktózy.

IMBRUVICA 420 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 420 mg ibrutinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 84 mg monohydrátu laktózy.

IMBRUVICA 560 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 560 mg ibrutinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 112 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

IMBRUVICA 140 mg potahované tablety

Žlutozelené až zelené kulaté tablety (9 mm), s vyraženým „ibr“ na jedné straně a „140“ na druhé straně.

IMBRUVICA 280 mg potahované tablety

Nachové, podlouhlé tablety (o délce 15 mm a šířce 7 mm), s vyraženým „ibr“ na jedné straně a „280“ na druhé straně.

IMBRUVICA 420 mg potahované tablety

Žlutozelené až zelené, podlouhlé tablety (o délce 17,5 mm a šířce 7,4 mm), s vyraženým „ibr“ na jedné straně a „420“ na druhé straně.

IMBRUVICA 560 mg potahované tablety

Žluté až oranžové, podlouhlé tablety (o délce 19 mm a šířce 8,1 mm), s vyraženým „ibr“ na jedné straně a „560“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem, vinkristinem a prednisolonem (IMBRUVICA + R-CHOP), který se střídá s R-DHAP (nebo R-DHAOx) bez přípravku IMBRUVICA, po kterém následuje monoterapie přípravkem IMBRUVICA, je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk (mantle cell lymphoma, MCL), kteří by byli vhodní k autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT).

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL.

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem nebo obinutuzumabem nebo venetoklaxem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukemií (CLL) (viz bod 5.1)

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii nebo v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) indikován k léčbě dospělých pacientů s CLL, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.

Přípravek IMBRUVICA je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií (WM), kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunoterapie. Přípravek IMBRUVICA je v kombinaci s rituximabem indikován k léčbě dospělých pacientů s WM.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba tímto léčivým přípravkem musí být zahájena a monitorována lékařem, který má zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

MCL

Léčba dospělých pacientů s dosud neléčeným MCL

Doporučená dávka při léčbě dosud neléčeného MCL je 560 mg ibrutinibu jednou denně (viz tabulka 1).

Tabulka 1: Dávkovací schéma přípravku IMBRUVICA u dosud neléčeného MCL

Léčba	Číslo cyklu	Léčba	IMBRUVICA
Část I*	1, 3, 5	IMBRUVICA v kombinaci s R-CHOP [§]	1. až 19. den
	2, 4, 6	R-DHAP ^{#§}	Bez přípravku IMBRUVICA
Část II [±]		IMBRUVICA	Denně po dobu 24 měsíců

R-CHOP= rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, a prednisolon; R-DHAP= rituximab, dexamethason, cytarabin, cisplatin

*6 cyklů; každý cyklus trvá 21 dní

[§]Informace o dávkování každého z léčivých přípravků viz souhrn údajů o přípravku (SmPC).

[#]Zaměnitelný s R-DHAOx (rituximab, dexamethason, cytarabin, oxaliplatin)[§].

[±]Léčba se má zahájit po obnově periferního krevního obrazu. Rituximab se může přidat podle národních pokynů pro léčbu.

Léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL

Doporučená dávka k léčbě předtím léčeného MCL je 560 mg ibrutinibu jednou denně v monoterapii. Léčba přípravkem IMBRUVICA v monoterapii má pokračovat do progresu onemocnění nebo dokud bude pacientem tolerována.

CLL a WM

Doporučená dávka k léčbě CLL a WM, buď v monoterapii nebo v kombinaci, je 420 mg jednou denně (pro podrobnosti o kombinovaných režimech léčby viz bod 5.1).

Léčba přípravkem IMBRUVICA v monoterapii nebo v kombinaci s terapií zaměřenou proti CD20 má pokračovat až do progresu onemocnění nebo dokud nepřestane být pacientem tolerována. V kombinaci s venetoklaxem při léčbě CLL se má přípravek IMBRUVICA podávat v monoterapii po dobu 3 cyklů (1 cyklus je 28 dní), po kterých následuje 12 cyklů přípravku IMBRUVICA plus venetoklax. Úplné informace o dávkování venetoklaxu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro venetoklax.

Při podávání přípravku IMBRUVICA v kombinaci s anti-CD20 terapií se doporučuje podat přípravek IMBRUVICA před anti-CD20 terapií, pokud se podávají ve stejný den.

Úpravy dávkování

Středně silné a silné inhibitory CYP3A4 zvyšují expozici ibrutinibu (viz body 4.4 a 4.5).

Dávku ibrutinibu je nutné omezit na 280 mg jednou denně v případě, že je přípravek užíván společně se středně silnými inhibitory CYP3A4.

Dávku ibrutinibu je nutné omezit na 140 mg jednou denně nebo vysadit až na 7 dní v případě, že je přípravek užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4.

Léčba přípravkem IMBRUVICA má být přerušena při každém novém výskytu nebo zhoršení srdečního selhání na stupeň 2, srdeční arytmie na stupeň 3, nehematologické toxicity na stupeň ≥ 3 , neutropenie s infekcí nebo horečkou na stupeň 3 nebo vyšší nebo hematologických toxicit na stupeň 4. Jakmile příznaky toxicity ustoupí na 1. stupeň nebo k výchozímu stavu (uzdravení), obnovte léčbu přípravkem IMBRUVICA v doporučené dávce podle níže uvedených tabulek.

Doporučené úpravy dávky při nekardiálních příhodách jsou popsány níže:

Příhody[†]	Výskyt toxicity	Úprava dávky u MCL po odeznění toxicity	Úprava dávky u CLL/WM po odeznění toxicity
Nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4 Neutropenie s infekcí nebo horečkou stupně 3 nebo 4 Hematologické toxicity stupně 4	První*	obnovte léčbu dávkou 560 mg denně	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně
	Druhý	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně
	Třetí	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně	obnovte léčbu dávkou 140 mg denně
	Čtvrtý	přípravek IMBRUVICA vysad'te	přípravek IMBRUVICA vysad'te

[†] Klasifikace podle kritérií National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) nebo podle kritérií International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) pro hematologické toxicity u CLL/SLL.

* Při obnovení léčby začněte znovu se stejnou nebo nižší dávkou na základě vyhodnocení přínosu a rizika. Pokud se toxicita opakuje, snižte denní dávku o 140 mg.

Doporučené úpravy dávky při příhodách srdečního selhání nebo srdečních arytmií jsou popsány níže:

Příhody	Výskyt toxicity	Úprava dávky u MCL po odeznění toxicity	Úprava dávky u CLL/WM po odeznění toxicity
Srdeční selhání stupně 2	První	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně
	Druhý	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně	obnovte léčbu dávkou 140 mg denně
	Třetí	přípravek IMBRUVICA vysad'te	
Srdeční arytmie stupně 3	První	obnovte léčbu dávkou 420 mg denně [†]	obnovte léčbu dávkou 280 mg denně [†]
	Druhý	přípravek IMBRUVICA vysad'te	
Srdeční selhání stupně 3 nebo 4 Srdeční arytmie stupně 4	První	přípravek IMBRUVICA vysad'te	

[†] Před obnovením léčby vyhodno'te přínos a riziko.

Vynechaná dávka

V případě, že není dávka užita v plánovaném čase, lze ji užít co nejdříve tentýž den a následující den pokračovat v normálním rozvrhu dávkování. Pacient však nesmí užít tablety navíc, aby nahradil vynechanou dávku.

Zvláštní populace

Starší osoby

U starších pacientů (≥ 65 let) není nutná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické klinické studie. V klinických studiích hodnotících přípravek IMBRUVICA byli léčeni pacienti s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 30 ml/min) není nutná úprava dávky. Je nutné zajistit hydrataci a pravidelně monitorovat hladinu kreatininu v plazmě. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) lze podávat přípravek IMBRUVICA pouze tehdy, pokud přínos léčby převyší její rizika, a u pacienta jsou pečlivě sledovány známky toxicity. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Ibrutinib je metabolizován v játrech. Údaje ze studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly nárůst expozice ibrutinibu (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) je doporučená dávka 280 mg denně. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třídy B) je doporučená dávka 140 mg denně. U pacientů je třeba sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování. Podávání přípravku IMBRUVICA pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) se nedoporučuje.

Závažné onemocnění srdce

Pacienti s těžkým kardiovaskulárním onemocněním byli vyloučeni z klinických studií přípravku IMBRUVICA.

Pediatrická populace

Přípravek IMBRUVICA se u dětí a dospívajících ve věku 0 až 18 let nedoporučuje, protože jeho účinnost nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje u pacientů s non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Přípravek IMBRUVICA se užívá perorálně jednou denně a zapíjí se sklenicí vody, každý den přibližně ve stejnou dobu. Tablety se polykají celé s vodou a nesmí se lámat nebo kousat. Přípravek IMBRUVICA se nesmí užívat s grapefruitovou šťávou nebo plody pomerančovníku hořkého (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Použití přípravků s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*) je kontraindikováno u pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Příhody související s krvácením

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny krvácivé příhody s trombocytopenií i bez trombocytopenie. Mezi tyto příhody patří drobné krvácivé příhody, jako jsou kontuze, epistaxe a petechie; a velké krvácivé příhody, některé fatální, včetně gastrointestinálního krvácení, intrakraniálního krvácení a hematurie.

Warfarin a další antagonisté vitamínu K se nemají podávat současně s přípravkem IMBRUVICA.

Souběžné užívání přípravku IMBRUVICA spolu s antikoagulancii nebo s léčivými přípravky, které inhibují funkci trombocytů (antiagregancia), zvyšuje riziko závažného krvácení. Vyšší riziko závažného

krvácení bylo pozorováno u antikoagulancií než u antiagregancií. Při současném podávání s přípravkem IMBRUVICA je třeba zvážit rizika a přínosy antikoagulační nebo antiagregační léčby. Sledujte známky a příznaky krvácení.

Je třeba vyhnout se některým doplňkům stravy, jako jsou rybí olej a přípravky obsahující vitamin E.

Podávání přípravku IMBRUVICA je třeba přerušit na dobu alespoň 3-7 dnů před operací a po operaci v závislosti na druhu chirurgického zákroku a riziku krvácení.

Mechanismus vzniku krvácivých příhod není zcela objasněn. Pacienti s vrozeným sklonem ke krvácení nebyli studováni.

Leukostáza

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy leukostázy. Vysoký počet cirkulujících lymfocytů ($> 400\,000/\mu\text{l}$) může vést ke zvýšení rizika. Zvažte dočasné přerušování léčby přípravkem IMBRUVICA. Pacienty je třeba pečlivě sledovat. Zajistěte podpůrnou péči, včetně hydratace a/nebo cytoredukce, pokud je indikována.

Ruptura sleziny

Po vysazení léčby přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ruptury sleziny. Při přerušení nebo ukončení léčby přípravkem IMBRUVICA je nutno pečlivě sledovat stav onemocnění a velikost sleziny (např. klinickým vyšetřením, ultrazvukem). Pacienti, u kterých se vyvinou bolesti v levé horní části břicha nebo v ramenu, musí být vyšetřeni, přičemž je nutno uvažovat o diagnóze ruptury sleziny.

Infekce

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly pozorovány infekce (včetně sepse, neutropenické sepse, bakteriálních, virových nebo mykotických infekcí). Některé z těchto infekcí byly spojeny s hospitalizací a úmrtím pacienta. Většina pacientů s fatální infekcí měla také neutropenii. U pacientů má být sledován výskyt horečky, abnormálních výsledků jaterních testů, neutropenie a infekce a dle indikace má být zahájena odpovídající protinfekční terapie. U pacientů se zvýšeným rizikem oportunních infekcí zvažte profylaxi podle standardů péče.

Po použití ibrutinibu byly hlášeny případy invazivních mykotických infekcí, včetně případů aspergilózy, kryptokokózy a infekcí vyvolaných *Pneumocystis jirovecii*. Hlášené případy invazivních mykotických infekcí byly spojeny s fatálními následky.

Případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) včetně fatálních byly hlášeny po užití ibrutinibu v souvislosti s předcházející nebo současnou imunosupresivní terapií. Lékaři by měli uvažovat o PML při diferenciální diagnóze u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo příznaky. Jestliže je podezření na PML, musí být provedena příslušná diagnostická zhodnocení a léčba odložena až do vyloučení PML. V případě, že existují jakékoli pochybnosti, je nutné zvážit odeslání k neurologovi a příslušná diagnostická PML vyšetření včetně zobrazení MRI preferenčně s použitím kontrastní látky, vyšetření mozkomíšního moku na JC virovou DNA a opakovaná neurologická vyhodnocení.

Jaterní příhody

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly případy hepatotoxicity, reaktivace hepatitidy B a případy hepatitidy E, která může být chronická. U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytlo selhání jater, včetně fatálních příhod. Před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA se mají vyhodnotit funkce jater a stav virové hepatitidy. U pacientů mají být během léčby pravidelně sledovány změny parametrů jaterních funkcí. Pokud je klinicky indikováno, má být podle místních lékařských

doporučení provedeno stanovení virové zátěže a sérologické testování, týkající se infekční hepatitidy. U pacientů s diagnostikovanou jaterní příhodou zvažte konzultaci s odborníkem na onemocnění jater.

Cytopenie

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny cytopenie stupně 3 nebo 4 vzniklé při léčbě (neutropenie, trombocytopenie a anemie). Jednou měsíčně je nutné kontrolovat krevní obraz.

Intersticiální plicní procesy (ILD)

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy ILD. U pacientů je třeba sledovat rozvoj plicních příznaků svědčících o ILD. Pokud se příznaky rozvinou, je třeba přerušit léčbu přípravkem IMBRUVICA a odpovídajícím způsobem léčit ILD. Pokud příznaky přetrvávají, je třeba zvážit poměr rizik a přínosů léčby přípravkem IMBRUVICA a dodržovat pokyny pro úpravu dávkování.

Srdeční arytmie a srdeční selhání

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytly fatální a závažné srdeční arytmie a srdeční selhání. Pacienti v pokročilém věku, s výkonnostním stavem dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 nebo srdečními komorbiditami mohou být více ohroženi příhodami zahrnujícími náhlé fatální srdeční příhody. Byly hlášeny fibrilace síní, flutter síní, ventrikulární tachyarytmie a srdeční selhání, zejména u pacientů s akutními infekcemi nebo srdečními rizikovými faktory zahrnujícími hypertenzi, diabetes mellitus a srdeční arytmiu v anamnéze.

Před nasazením přípravku IMBRUVICA je nutno provést příslušné klinické vyhodnocení kardiální anamnézy a srdečních funkcí. Pacienty je nutno během léčby pečlivě sledovat s ohledem na známky klinického zhoršení srdečních funkcí a adekvátně je léčit. U pacientů s kardiovaskulárními problémy zvažte dle indikací další vyšetření (např. EKG, echokardiogram).

U pacientů s relevantními rizikovými faktory srdečních příhod pečlivě vyhodnoťte poměr přínosů a rizik před zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA; lze zvážit alternativní léčbu.

U pacientů, u nichž se vyvinou známky a/nebo příznaky ventrikulární tachyarytmie, musí být podávání přípravku IMBRUVICA dočasně přerušeno a musí být provedeno důkladné zhodnocení poměru rizik a přínosů před možným novým zahájením terapie.

U pacientů s fibrilací síní v anamnéze, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, je nutné zvážit možnost alternativní léčby k přípravku IMBRUVICA. U pacientů, u nichž došlo k rozvoji fibrilace síní na základě léčby přípravkem IMBRUVICA, je třeba provést pečlivé zhodnocení rizika tromboembolického onemocnění. U pacientů s vysokým rizikem, a u nichž není možné použít alternativní léčbu k přípravku IMBRUVICA, je nutné zvážit přísně kontrolovanou léčbu antikoagulancii.

Pacienty je nutné během léčby přípravkem IMBRUVICA monitorovat kvůli známkám a příznakům srdečního selhání. V některých z těchto případů srdeční selhání po vysazení nebo snížení dávky přípravku IMBRUVICA odeznělo nebo se zlepšilo.

Cévní mozkové příhody

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy cévních mozkových příhod, tranzitorních ischemických atak a ischemických cévních mozkových příhod včetně fatálních případů, a to souběžně s fibrilací síní a/nebo hypertenzí nebo bez nich. Mezi případy s hlášenou latencí byla doba mezi zahájením léčby přípravkem IMBRUVICA a vznikem ischemie v centrálním nervovém systému ve většině případů několik měsíců (v 78 % případů více než měsíc a ve 44 % případů více než 6 měsíců), což poukazuje na nutnost pravidelného monitorování pacientů (viz bod 4.4 Srdeční arytmie a hypertenze a bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

V souvislosti s léčbou přípravkem IMBRUVICA byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Riziko vzniku syndromu nádorového rozpadu se vyskytuje u pacientů, kteří mají velkou masu nádoru před léčbou. Pacienty je třeba pečlivě sledovat a přijmout náležitá preventivní opatření.

Nemelanomový karcinom kůže

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly častěji hlášeny nemelanomové karcinomy kůže ve srovnání s pacienty léčenými srovnávacím přípravkem ve sdružených, randomizovaných, srovnávacích klinických studiích fáze 3. U pacientů je třeba sledovat výskyt nemelanomového karcinomu kůže.

Hypertenze

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA se vyskytla hypertenze (viz bod 4.8). U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA pravidelně sledujte krevní tlak a v průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA podle potřeby zahajte antihypertenzní léčbu nebo ji upravte.

Hemofagocytární lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA byly hlášeny případy HLH (včetně fatálních). HLH je život ohrožující syndrom patologické imunitní aktivity, vyznačující se klinickými známkami a příznaky extrémního systémového zánětu. HLH se vyznačuje horečkou, hepatosplenomegalií, hypertriglyceridemií, vysokými hladinami feritinu v séru a cytopeniemi. Pacienty je nutné o příznacích HLH informovat. Pacienty, u kterých se vyvinou časné projevy patologické imunitní aktivity, je třeba ihned vyšetřit a je nutné zvážit diagnózu HLH.

Lékové interakce

Souběžné podání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 s přípravkem IMBRUVICA může vést ke zvýšené expozici ibrutinibu a současně k vyššímu riziku toxicity. Naopak, souběžné podání induktorů CYP3A4 může vést ke snížené expozici přípravku IMBRUVICA a současně k riziku ztráty účinnosti. Proto je třeba vyhnout se současnému užívání přípravku IMBRUVICA se silnými inhibitory CYP3A4 a silnými nebo středně silnými induktory CYP3A4. Současné podání lze zvážit pouze v případě, že prospěch z léčby zcela převáží možná rizika. V případě, že je nezbytné použít středně silný nebo silný inhibitor CYP3A (viz body 4.2 a 4.5), je nutné u pacientů pečlivě sledovat příznaky toxicity přípravku IMBRUVICA. Jestliže je nutné použít induktor CYP3A4, je třeba u pacientů pečlivě sledovat příznaky nedostatečné účinnosti.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem IMBRUVICA používat vysoce účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

Pomocné látky se známým účinkem

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktózy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Jedna potahovaná tableta obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ibrutinib je primárně metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4).

Léky, které mohou zvyšovat plazmatické koncentrace ibrutinibu

Současné užívání přípravku IMBRUVICA a léků, které silně nebo středně silně inhibují CYP3A4, může zvýšit expozici ibrutinibu, proto je třeba se silným inhibitorům CYP3A4 vyhnout.

Silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání velmi silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu u 18 zdravých subjektů nalačno zvýšilo expozici ibrutinibu ($C_{\max}$ a AUC) 29krát resp. 24krát. Simulace za použití podání nalačno naznačila, že silný inhibitor CYP3A4 klarithromycin může zvýšit AUC ibrutinibu 14krát. Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 vorikonazolu pacientům s B-buněčnými malignitami, kteří užívají přípravek IMBRUVICA s jídlem, zvýšilo $C_{\max}$ 6,7krát a AUC 5,7krát. Je třeba se vyhnout silným inhibitorům CYP3A4 (např. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir, klarithromycin, telithromycin, itraconazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol a posakonazol). Pokud přínos převažuje riziko a silný inhibitor CYP3A4 je nezbytné použít, je nutné snížit dávku přípravku IMBRUVICA na 140 mg po dobu užívání inhibitoru nebo přípravek IMBRUVICA dočasně vysadit (po dobu 7 dnů nebo méně). U pacienta je třeba pečlivě sledovat známky toxicity a pokud je třeba, postupovat dle pokynů k úpravě dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Středně silné inhibitory CYP3A4

Současné podávání silného inhibitoru CYP3A4 erythromycinu pacientům s B-buněčnými malignitami, kteří užívají přípravek IMBRUVICA s jídlem, zvýšilo $C_{\max}$ 3,4krát a AUC 3,0krát. Pokud je nezbytné použít středně silný inhibitor CYP3A4 (např. flukonazol, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron a dronedaron), je nutné dávku přípravku IMBRUVICA snížit na 280 mg po dobu použití inhibitoru. Je třeba pečlivě sledovat u pacienta příznaky toxicity a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Slabé inhibitory CYP3A4

Simulace za použití podání nalačno naznačila, že slabé inhibitory CYP3A4 azithromycin a fluvoxamin mohou zvýšit AUC ibrutinibu < 2 krát. Není třeba žádná úprava dávkování v kombinaci se slabými inhibitory. Je třeba pečlivě sledovat u pacienta příznaky toxicity a podle potřeby postupovat podle pokynů pro úpravu dávkování.

Současné podávání grapefruitové šťávy, která obsahuje inhibitory CYP3A4, osmi zdravým dobrovolníkům zvýšilo expozici ($C_{\max}$ a AUC) ibrutinibu přibližně 4krát, resp. 2krát.

Během léčby přípravkem IMBRUVICA se nesmí užívat grapefruitová šťáva a plody pomerančovníku hořkého, protože obsahují středně silné inhibitory CYP3A4 (viz bod 4.2).

Léky, které mohou snižovat plazmatické koncentrace ibrutinibu

Podání přípravku IMBRUVICA s induktory CYP3A4 může snížit plazmatické koncentrace ibrutinibu.

Současné podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu u 18 zdravých subjektů nalačno snížilo expozici ibrutinibu ($C_{\max}$ a AUC) o 92 % resp. 90 %. Je nutné vyvarovat se současného užívání silných nebo středně silných induktorů CYP3A4 (např. karbamazepin, rifampicin, fenytoin). V průběhu léčby přípravkem IMBRUVICA je kontraindikováno používat přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), protože by mohla být snížena účinnost. Je třeba zvážit alternativní léky se slabší indukcí CYP3A4. V případě, že musí být použit silný nebo středně silný induktor CYP3A4 a prospěch převáží nad rizikem, je nutné u pacienta pečlivě sledovat ztrátu účinnosti (viz body 4.3 a 4.4). Použití středně silných induktorů lze zvážit při současném podávání přípravku IMBRUVICA, avšak pacienty je nutné sledovat na možnou nedostatečnou účinnost přípravku.

Rozpustnost ibrutinibu je závislá na pH, při vyšším pH je rozpustnost nižší. U zdravých jedinců po užívání omeprazolu v dávce 40 mg jedenkrát denně po dobu 5 dní byla při podání jedné dávky 560 mg ibrutinibu nalačno pozorována nižší $C_{\max}$ (viz bod 5.2). Nejsou žádné důkazy, že by nižší $C_{\max}$ byla klinicky významná a léčivé přípravky zvyšující pH žaludku (např. inhibitory protonové pumpy) byly v pivotních klinických studiích užívány bez omezení.

Látky, jejichž plazmatické koncentrace mohou být ovlivněny ibrutinibem

Ibrutinib je *in vitro* inhibitorem glykoproteinu P (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein). Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné žádné klinické údaje o této interakci, nelze vyloučit, že by ibrutinib po podání terapeutické dávky mohl inhibovat intestinální P-gp a BCRP. Pro minimalizaci potenciálních interakcí v GI traktu je třeba užívat substráty P-gp nebo BCRP s úzkým perorálním terapeutickým rozmezím, jako například digoxin nebo methotrexát, nejméně 6 hodin před podáním nebo 6 hodin po podání přípravku IMBRUVICA. Ibrutinib může také inhibovat BCRP v játrech a zvýšit tak expozici léčivým přípravkům, které jsou substrátem hepatálního efluxního transportéru BCRP, například rosuvastatinu.

Ve studiích s ibrutinibem (420 mg) v kombinaci s venetoklaxem (400 mg) u pacientů s CLL bylo v porovnání s údaji o monoterapii venetoklaxem pozorováno zvýšení expozice venetoklaxu (přibližně 1,8násobně na základě AUC).

Ve studii lékových interakcí u pacientů s malignitami B-buněk neměla jednorázová dávka 560 mg ibrutinibu klinicky významný vliv na expozici midazolamu, což je substrát CYP3A4. Ve stejné studii neměly 2 týdny léčby ibrutinibem v dávce 560 mg denně žádný klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku perorální antikoncepce (ethinylestradiol a levonorgestrel), substrát CYP3A4 midazolam, ani substrát CYP2B6 bupropion.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Z nálezu u zvířat vyplývá, že přípravek IMBRUVICA může způsobit poškození plodu, pokud by byl podán těhotné ženě. Ženy se mají vyvarovat těhotenství v průběhu užívání přípravku IMBRUVICA a další 3 měsíce po ukončení léčby. Ženy ve fertilním věku proto musí během léčby přípravkem IMBRUVICA a další 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Přípravek IMBRUVICA se nemá používat během těhotenství. Údaje o použití přípravku IMBRUVICA u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se ibrutinib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené děti nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem IMBRUVICA přerušeno.

Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční schopnost u samců nebo samic potkanů, kteří byli testováni maximální dávkou 100 mg/kg/den (Human Equivalent Dose [HED] 16 mg/kg/den) viz bod 5.3). Nejsou dostupné žádné údaje o účincích ibrutinibu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IMBRUVICA má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Někteří pacienti užívající přípravek IMBRUVICA si stěžovali na únavu, závratě a slabost a tuto možnost je třeba zohlednit při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky ($\geq 20\%$) byly průjem, neutropenie, muskuloskeletální bolest, krvácení (např. tvorba modřin), vyrážka, nauzea, trombocytopenie, artralgie a infekce horních cest dýchacích. Nejčastější nežádoucí účinky stupně 3/4 ($\geq 5\%$) byly neutropenie, lymfocytóza, trombocytopenie, hypertenze a pneumonie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u pacientů s malignitami B-buněk léčených ibrutinibem a nežádoucí účinky hlášené z postmarketingového sledování jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a skupin frekvencí. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Souhrn pro malignitu B-buněk

Bezpečnostní profil je založen na údajích získaných od 1 981 pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA ve čtyřech klinických studiích fáze 2 a osmi randomizovaných klinických studiích fáze 3 a z postmarketingového sledování. Údaje ze studie TRIANGLE nejsou zahrnuty do souhrnných údajů a jsou uvedeny samostatně v tabulce 3. Pacienti s MCL užívali v klinických studiích 560 mg přípravku IMBRUVICA jednou denně a pacienti s CLL nebo WM užívali v klinických studiích 420 mg přípravku IMBRUVICA jednou denně. Všichni pacienti užívali v klinických studiích přípravek IMBRUVICA do progrese onemocnění nebo do doby, kdy již přípravek IMBRUVICA nebyl tolerován, kromě studií s přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem, kde pacienti byli léčeni po pevně stanovenou dobu (studie CLL3011 a PCYC-1142-CA). Medián trvání léčby přípravkem IMBRUVICA v rámci tohoto souboru dat byl 14,7 měsíce. Medián trvání léčby CLL/SLL byl 14,7 měsíce (až 52 měsíců); u MCL byl 11,7 měsíce (až 28 měsíců); u WM činil 21,6 měsíce (až 37 měsíců).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích nebo z postmarketingového sledování u pacientů s malignitami B-buněk[†]

Třídy orgánových systémů	Frekvence (Všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie ^{*#}	12	7
		Infekce horních cest dýchacích	21	1
		Kožní infekce [*]	15	2
	Časté	Sepse ^{*#}	3	3
		Infekce močových cest	9	1
		Sinusitida [*]	9	1
	Méně časté	Kryptokokové infekce [*]	< 1	0
		Pneumocystické infekce ^{*#}	< 1	< 1
		Aspergilové infekce [*]	< 1	< 1
		Reaktivace hepatitidy B ^{@#}	< 1	< 1
Novotvary maligní, benigní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Nemelanomový karcinom kůže [*]	5	1
		Bazocelulární karcinom	3	< 1
		Spinocelulární karcinom	1	< 1

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie* Trombocytopenie* Lymfocytóza*	39 29 15	31 8 11
	Časté	Febrilní neutropenie Leukocytóza	4 4	4 4
	Vzácné	Syndrom leukostázy	< 1	< 1
Poruchy imunitního systému	Časté	Intersticiální plicní procesy* [#]	2	< 1
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperurikemie	9	1
	Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu	1	1
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Závrať Bolest hlavy	12 19	< 1 1
	Časté	Periferní neuropatie*	7	< 1
	Méně časté	Cévní mozková příhoda [#] Tranzitorní ischemická ataka	< 1 < 1	< 1 < 1
		Ischemická cévní mozková příhoda [#]	< 1	< 1
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění	6	0
	Méně časté	Krvácení do oka [‡]	< 1	0
Srdeční poruchy	Časté	Srdeční selhání* [#] Fibrilace síní	2 8	1 4
	Méně časté	Ventrikulární tachyarytmie* [#] Srdeční zástava [#]	1 < 1	< 1 < 1
Cévní poruchy	Velmi časté	Krvácení* [#] Tvorba modřin* Hypertenze*	35 27 18	1 < 1 8
	Časté	Epistaxe Petechie	9 7	< 1 0
	Méně časté	Subdurální hematom [#]	1	< 1
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem	47	4
		Zvracení	15	1
		Stomatitida*	17	1
		Nauzea	31	1
		Zácpa	16	< 1
		Dyspepsie	11	< 1
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Jaterní selhání* [#]	< 1	< 1
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Vyrážka*	34	3
	Časté	Kopřivka Erytém Lomivost nehtů	1 3 4	< 1 < 1 0
	Méně časté	Angioedém Panikulitida* Neutrofilní dermatózy* Pyogenní granulom	< 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0
		Kožní vaskulitida	< 1	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie Svalové křeče Muskuloskeletální bolest*	24 15 36	2 < 1 3
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Akutní selhání ledvin [#]	< 2	< 1

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie	19	1
		Periferní edém	16	1
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení kreatininu v krvi	10	< 1

† Frekvence jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo.

* Zahrnuje více termínů pro nežádoucí účinek.

‡ V některých případech spojené se ztrátou zraku.

Zahrnuje případy s fatálními následky.

@ Pro výběr užitý termín nižší úrovně (LLT).

Souhrn pro pacienty s dosud neléčeným MCL, u kterých byla vhodná ASCT

Bezpečnostní profil je založen na údajích o 265 pacientech (v rameni s přípravkem IMBRUVICA) léčených přípravkem IMBRUVICA ve studii fáze 3 TRIANGLE. Pacienti byli léčeni přípravkem IMBRUVICA v dávce 560 mg jednou denně podle léčebného schématu studie TRIANGLE (viz bod 5.1). Medián trvání léčby v rameni s přípravkem IMBRUVICA byl 28,5 měsíce.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky hlášené v rameni studie TRIANGLE s přípravkem IMBRUVICA[†]

		n=265		
Třída orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky	Všechny stupně (%)	Stupeň ≥ 3 (%)
Infekce a infestace	Velmi časté	Pneumonie* #	16	9
		Kožní infekce*	12	3
	Časté	Infekce horních cest dýchacích	6	< 1
		Sepse*	2	2
		Infekce močových cest	6	< 1
		Sinusitida*	6	1
	Méně časté	Aspergilové infekce*	1	< 1
Novotvary maligní, benigní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Nemelanomový karcinom kůže*	1	< 1
		Bazocelulární karcinom	1	< 1
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Trombocytopenie*	69	61
		Neutropenie*	63	60
		Febrilní neutropenie	14	14
	Časté	Leukocytóza	3	1
Poruchy imunitního systému	Časté	Intersticiální plicní procesy*	5	1
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperurikemie	8	3
		Syndrom nádorového rozpadu*	3	3
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní neuropatie*	35	3
		Bolest hlavy	11	1
	Časté	Závrať	6	< 1
	Méně časté	Tranzitorní ischemická ataka	1	0
Poruchy oka	Méně časté	Rozmazané vidění	1	0
		Krvácení do oka	< 1	0
Srdeční poruchy	Časté	Fibrilace síní	10	4
		Srdeční selhání*	2	0
Cévní poruchy	Velmi časté	Krvácení*	14	2
		Hypertenze*	14	5
	Časté	Tvorba modřin*	8	1
		Epistaxe	6	1

		Petechie	3	0
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea	32	4
		Průjem	28	5
		Zvracení	18	4
		Stomatitida*	11	2
		Zácpa	17	< 1
	Časté	Dyspepsie	8	0
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Vyrážka*	23	2
	Časté	Erytém	5	0
		Lomivost nehtů	2	0
		Lomivost nehtů	2	0
	Méně časté	Kopřivka	<1	0
		Angioedém	1	0
		Kožní vaskulitida	< 1	0
		Panikulitida*	1	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest*	19	2
	Časté	Svalové spasmy	9	1
		Artralgie	8	1
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Akutní selhání ledvin	11	5
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie	22	2
	Časté	Periferní edém	5	0
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení kreatininu v krvi	16	1

† Frekvence jsou zaokrouhleny na nejbližší celé číslo.

* Termíny si vyžádaly sloučení do skupiny.

Zahrnuje případy s fatálními následky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení léčby a úprava dávkování z důvodu nežádoucích účinků

Z 1 981 pacientů s B-buněčnými malignitami léčených přípravkem IMBRUVICA ukončilo 6 % léčbu primárně v důsledku výskytu nežádoucích účinků. Ty zahrnovaly pneumonii, fibrilaci síní, neutropenii, vyrážku, trombocytopenii a krvácení. Nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky, se vyskytly přibližně u 8 % pacientů. Ve studii fáze 3 TRIANGLE, která zahrnovala 265 pacientů s dosud neléčeným MCL, u kterých byla vhodná ASCT, bylo vysazení léčby kvůli nežádoucím účinkům pozorováno v rameni s přípravkem IMBRUVICA u 13 % pacientů. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly neutropenii, pneumonii, fibrilaci síní, akutní selhání ledvin, průjem, vyrážku a intersticiální plicní procesy. Nežádoucí účinky vedoucí ke snížení dávky se v rameni s přípravkem IMBRUVICA vyskytly přibližně u 12 % pacientů.

Starší pacienti

Z 1 981 pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA bylo 50 % ve věku 65 let nebo starších. Pneumonie stupně 3 a vyššího (11 % pacientů ve věku ≥ 65 let oproti 4 % pacientů ve věku < 65 let) a trombocytopenie (11 % pacientů ve věku ≥ 65 let oproti 5 % pacientů ve věku < 65 let) se vyskytovala častěji u starších pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA.

Dlouhodobá bezpečnost

U 1 284 pacientů (s dosud neléčenou CLL/SLL n = 162, relabující/refrakterní CLL/SLL n = 646, relabujícím/refrakterním MCL n = 370 a WM n = 106) byly analyzovány údaje o bezpečnosti během dlouhodobé léčby přípravkem IMBRUVICA přesahující 5 let. Medián trvání léčby CLL/SLL byl 51 měsíců (rozmezí 0,2 až 98 měsíců), přičemž 70 % pacientů bylo léčeno déle než 2 roky a 52 % pacientů bylo léčeno déle než 4 roky. Medián trvání léčby MCL byl 11 měsíců (rozmezí 0 až 87 měsíců), přičemž 31 % pacientů bylo léčeno déle než 2 roky a 17 % pacientů bylo léčeno déle než 4 roky. Medián

trvání léčby WM byl 47 měsíců (rozmezí 0,3 až 61 měsíců), přičemž 78 % pacientů bylo léčeno déle než 2 roky a 46 % pacientů bylo léčeno déle než 4 roky. Celkový známý bezpečnostní profil zůstal u pacientů exponovaných přípravku IMBRUVICA konzistentní, kromě zvyšující se prevalence hypertenze, přičemž nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy. Prevalence hypertenze stupně 3 nebo vyššího byla 4 % (0. až 1. rok), 7 % (1. až 2. rok), 9 % (2. až 3. rok), 9 % (3. až 4. rok) a 9 % (4. až 5. rok); celková incidence během 5letého období byla 11 %.

Pediatrická populace

Hodnocení bezpečnosti je založeno na údajích ze studie fáze 3 přípravku IMBRUVICA v kombinaci buď s režimem rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid a dexamethason (RICE), nebo s režimem rituximab, vinkristin, ifosfamid, karboplatina, idarubicin a dexamethason (RVICI), jako základní terapií nebo základní terapií samotnou u pediatrických a mladých dospělých pacientů (ve věku 3 až 19 let) s relabujícím nebo refrakterním non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk (viz bod 5.1). Žádné nové nežádoucí účinky nebyly v této studii pozorovány.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje o účincích předávkování přípravkem IMBRUVICA. Ve studii fáze 1, ve které pacienti užívali až 12,5 mg/kg/den (1 400 mg/den), nebylo dosaženo maximální tolerované dávky. V jiné studii, u jednoho zdravého subjektu, který užíval dávku 1 680 mg, došlo k reverzibilnímu zvýšení jaterních enzymů stupně 4 [aspartátaminotransferáza (AST) a alaninaminotransferáza (ALT)]. Neexistuje žádné specifické antidotum pro přípravek IMBRUVICA. Pacienty, kteří užijí větší množství, než je doporučená dávka, je třeba pečlivě sledovat a poskytovat jim vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EL01.

Mechanismus účinku

Ibrutinib je silný inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy (BTK) o malé molekule. Ibrutinib tvoří kovalentní vazbu s cysteinovým zbytkem (Cys-481) v aktivním místě BTK, která vede k trvalé inhibici enzymatické aktivity BTK. BTK je člen rodiny Tec kináz a představuje důležitou signální molekulu drah B-buněčného receptoru (BCR) a cytokinového receptoru. BCR dráha se podílí na patogenezi některých B-buněčných malignit, včetně MCL, difúzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL), folikulárního lymfomu a chronické lymfocytární leukemie (CLL). BTK zastává ústřední roli v signalizaci přes povrchové receptory B-buněk, která vede k aktivaci drah nezbytných pro vstup (trafficking), chemotaxi a adhezi

B-buněk. Preklinické studie ukazují, že ibrutinib účinně inhibuje maligní proliferaci a přežívání B-buněk *in vivo*, stejně jako migraci buněk a adhezi k substrátu *in vitro*.

V preklinických modelech nádorů vedla kombinace ibrutinibu a venetoklaxu ke zvýšené buněčné apoptóze a protinádorové aktivitě ve srovnání s kteroukoli látkou samostatně. Inhibice BTK ibrutinibem zvyšuje závislost leukemické buňky na BCL-2, signální dráze přežití buněk, přičemž venetoklax inhibuje BCL-2, což vede k apoptóze.

Lymfocytóza

Po zahájení léčby bylo přibližně u tří čtvrtin pacientů s CLL léčených přípravkem IMBRUVICA pozorováno reverzibilní zvýšení počtu lymfocytů (tj. nárůst o $\geq 50\%$ oproti výchozí hodnotě a absolutní počet $> 5\,000/\mu\text{l}$), často spojené s redukcí lymfadenopatie. Tento efekt byl rovněž pozorován asi u jedné třetiny pacientů s relabující nebo refrakterní MCL, kteří byli léčeni přípravkem IMBRUVICA. Pozorovaná lymfocytóza s farmakodynamickým účinkem a při absenci jiných klinických nálezů nemá být považována za progresivní onemocnění. U obou typů onemocnění se lymfocytóza typicky objevuje během prvního měsíce léčby přípravkem IMBRUVICA a obvykle vymizí během mediánu doby 8,0 týdnů u pacientů s MCL a 14 týdnů u pacientů s CLL. U některých pacientů bylo pozorováno velké zvýšení počtu cirkulujících lymfocytů (např. $> 400\,000/\mu\text{l}$).

Lymfocytóza nebyla pozorována u pacientů s WM léčených přípravkem IMBRUVICA.

Agregace trombocytů *in vitro*

Ve studii *in vitro* prokázal ibrutinib inhibici kolagenem vyvolané agregace trombocytů. Ibrutinib při použití jiných agonistů agregace trombocytů neukázal žádnou významnou inhibici agregace.

Vliv na QT/QTc interval a srdeční elektrofyziologii

Vliv ibrutinibu na QTc interval byl hodnocen u 20 zdravých mužů a žen v randomizované, dvojité zaslepené podrobné QT studii s placebem a pozitivními kontrolami. V supratherapeutické dávce 1 680 mg neprodloužil ibrutinib QTc interval v žádném klinicky významném rozsahu. Nejvyšší horní hranice oboustranného 90% CI pro rozdíl průměrů mezi ibrutinibem a placebem upravené pro výchozí hodnoty byl pod 10 ms. V této stejné studii bylo pozorováno zkrácení QTc intervalu v závislosti na koncentraci (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] v C_{max} of 719 ng/ml po supratherapeutické dávce 1 680 mg).

Klinická účinnost a bezpečnost

MCL

Kombinovaná léčba u pacientů dosud pro MCL neléčených, u kterých byla vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT)

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s dosud neléčeným MCL, a u kterých byla vhodná autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3 se třemi rameny (TRIANGLE). Studie TRIANGLE randomizovala 870 pacientů v poměru 1:1:1, kteří dostávali buď:

- Rameno s přípravkem IMBRUVICA: přípravek IMBRUVICA 560 mg denně (1. až 19. den) v kombinaci s R-CHOP po dobu tří 21denních cyklů (1., 3., 5. cyklus) střídavě se třemi 21denními cykly R-DHAP (2., 4., 6. cyklus) jako indukční léčba, po které následovaly 2 roky podávání přípravku IMBRUVICA 560 mg denně;
- Rameno s přípravkem IMBRUVICA + ASCT: přípravek IMBRUVICA 560 mg denně (1. až 19. den) v kombinaci s R-CHOP po dobu tří 21denních cyklů (1., 3., 5. cyklus) střídavě se třemi 21denními cykly R-DHAP (2., 4., 6. cyklus) jako indukční léčba, která byla následována vysokodávkovou chemoterapií a ASCT, po které následovaly 2 roky podávání přípravku IMBRUVICA 560 mg denně;

- Rameno s ASCT: R-CHOP po dobu tří 21denních cyklů (1., 3., 5. cyklus) střídavě se třemi 21denními cykly R-DHAP (2., 4., 6. cyklus) jako indukční léčba, která byla následována vysokodávkovou chemoterapií a ASCT (kontrolní rameno).

Analýzy účinnosti byly založeny na 809 pacientech populace úplného analyzovaného souboru (full analysis set, FAS) za využití 3 párových porovnání 3 léčebných ramen: přípravek IMBRUVICA + ASCT vs. ASCT; přípravek IMBRUVICA vs. ASCT a přípravek IMBRUVICA + ASCT vs. přípravek IMBRUVICA. Populace FAS zahrnovala pacienty, kteří buď poskytli výslovný souhlas podle Obecného nařízení o ochraně údajů Evropské unie k tomu, aby jejich údaje byly zahrnuty, nebo zemřeli. Prezentované výsledky jsou pouze z ramene s přípravkem IMBRUVICA (n = 265) a z ramene s ASCT (n = 268).

Indukce R-CHOP (rituximab 375 mg/m² 0. nebo 1.den, cyklofosfamid 750 mg/m² 1. den, doxorubicin 50 mg/m² 1. den, vinkristin 1,4 mg/m² do maximálně 2 mg 1. den a prednison 100 mg 1. až 5. den) střídavě s R-DHAP (rituximab 375 mg/m² 0. nebo 1. den, dexamethason 40 mg 1. až 4. den, Ara-C 2x 2 g/m² každých 12 hodin 2. den, cisplatina 100 mg/m² (alternativně oxaliplatina 130 mg/m²) 1. den a G-CSF 5 µg/kg 6. den) byla ve všech 3 léčebných ramenech stejná. U všech léčebných skupin byla povolena udržovací léčba rituximabem (59,7 % v rameni s přípravkem IMBRUVICA; 62,5 % v rameni s ASCT) podle národních pokynů pro léčbu.

Medián věku byl 57 let (rozmezí: 27 až 65 let), 78 % byli muži a 99 % byli běloši. Devadesát osm procent pacientů mělo výchozí výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1. Při vstupu mělo 86 % pacientů onemocnění stádia IV dle Ann Arbor a 57 % pacientů mělo nízké, 28 % pacientů střední a 15 % pacientů vysoké skóre rizika podle mezinárodního prognostického indexu MIPI (International Prognostic Index, MIPI) pro MCL. Z těchto pacientů mělo 11,6 % blastoidní nebo pleomorfní histologii. Expres P53 byla vyhodnocena u 64,6 % pacientů; exprese > 50 % byla přítomna u 14,1 % z nich. Proliferační index Ki-67 byl vyhodnocen u 88,3 % pacientů, přičemž 32,9 % z těchto pacientů mělo proliferační index > 30 %.

Odpověď nádoru byla hodnocena podle revidovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny (IWG) pro non-Hodgkinské lymfomy (NHL) (2007). Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez selhání léčby (failure-free survival, FFS), definované jako doba od randomizace do stabilního onemocnění na konci indukční chemoimunoterapie, progresivního onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny, podle toho, co nastane dříve.

Výsledky účinnosti ve studii TRIANGLE s mediánem doby sledování 54,9 měsíce jsou uvedeny v tabulce 4. Kaplanovy-Meierovy křivky FFS a OS jsou znázorněny na obrázcích 1, respektive 2.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti u pacientů s dosud neléčeným MCL (TRIANGLE) (populace FAS)

Cílový parametr	Rameno s přípravkem IMBRUVICA n = 268	Rameno s ASCT n = 269
<i>Přežití bez selhání léčby[±]</i>		
Počet příhod (%)	61 (22,8 %)	87 (32,3 %)
Stabilní onemocnění na konci indukce	1 (0,4 %)	5 (1,9 %)
Progrese onemocnění	49 (18,3 %)	60 (22,3 %)
Případy úmrtí	11 (4,1 %)	22 (8,2 %)
Medián (95% CI), měsíce	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

Rameno s přípravkem IMBRUVICA vs rameno s ASCT HR (98,33% CI) (p-hodnota)*	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
<i>Celkové přežití[§]</i>		
Počet úmrtí (%)	33 (12,3 %)	60 (22,3 %)
Rameno s přípravkem IMBRUVICA vs rameno s ASCT HR (95% CI) (p-hodnota)*	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
<i>Celková míra odpovědi (%)[§]</i> (95% CI)	258 (96,3 %) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2 %) (88,3%; 95,1%)
<i>Míra CR (%)[§]</i> (95% CI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

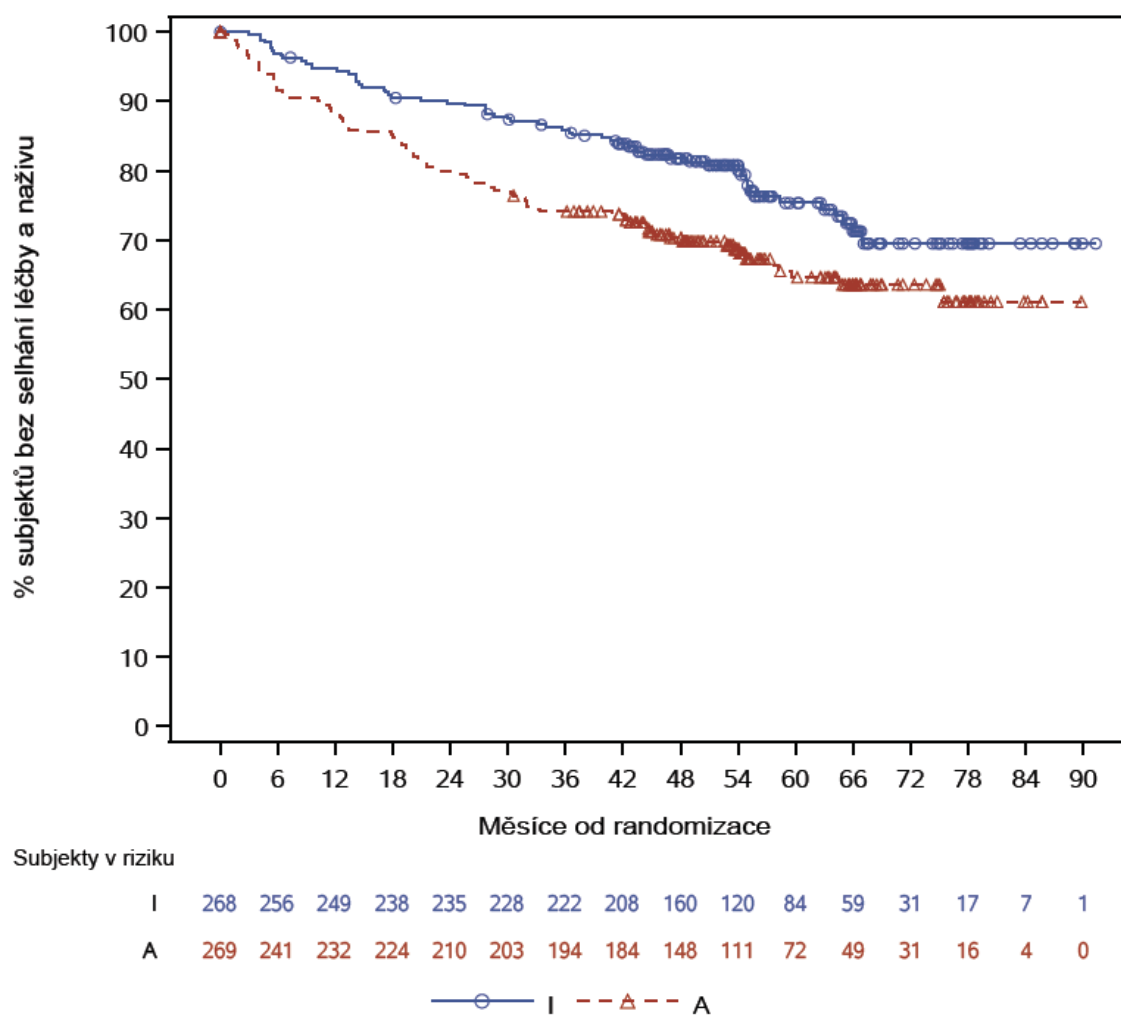
FFS=přežití bez selhání léčby; NE=nelze odhadnout; HR=poměr rizik (na základě nestratifikovaného Coxova regresního modelu); RR=relativní riziko; CI=interval spolehlivosti; CR=úplná odpověď; FAS=úplný analyzovaný soubor

[±]Výsledky FFS nejsou kontrolovány na chybu typu 1, protože tyto analýzy jsou odvozeny z doplňkových analýz provedených pro účely registrace.

*Dvoustranné p-hodnoty pocházejí z nestratifikovaného log-rank testu; p-hodnoty byly testovány na základě $p < 0,0167$

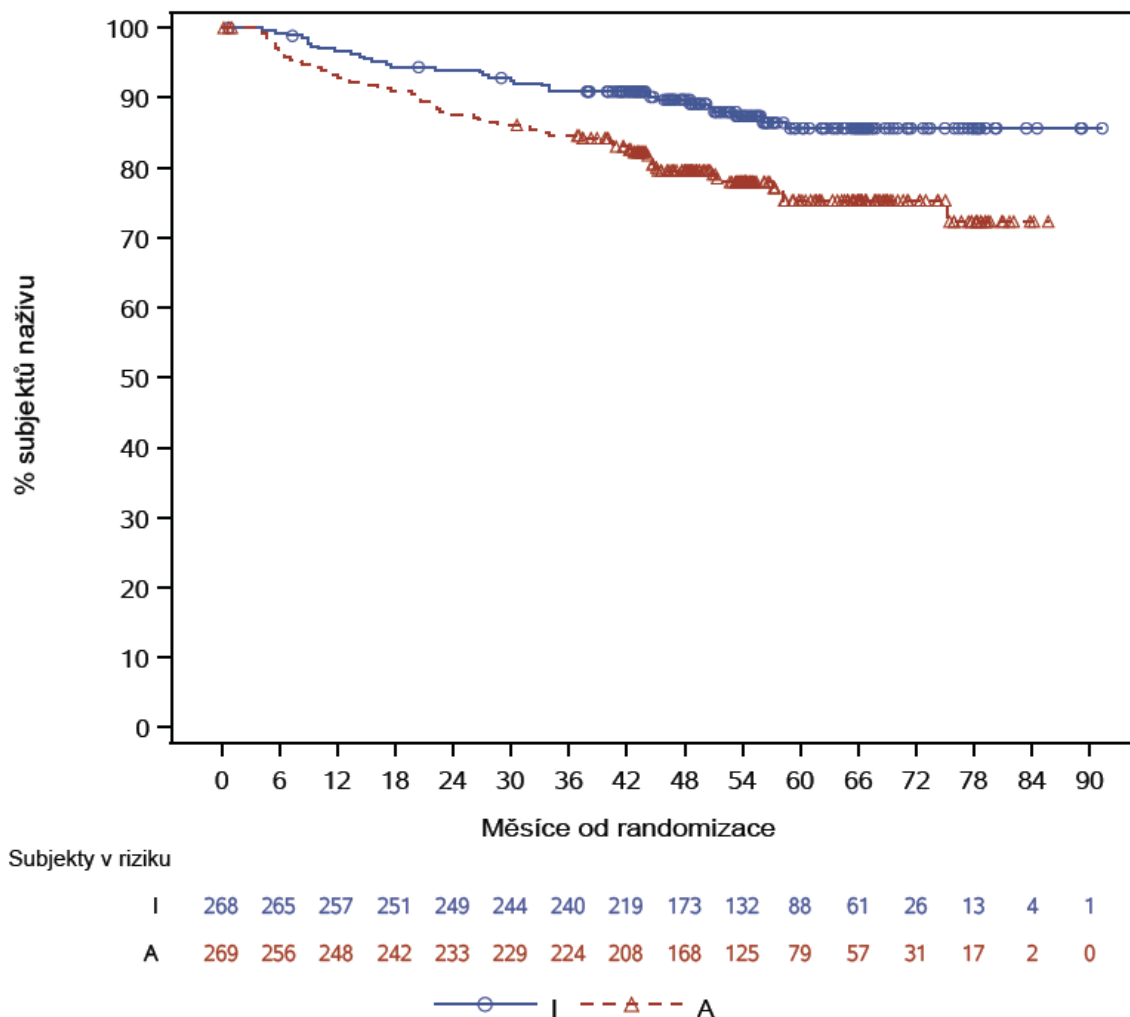
[§]Uváděné výsledky jsou odvozeny z deskriptivní analýzy

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez selhání léčby hodnoceného dle Evropské sítě pro MCL ve studii TRIANGLE (populace FAS)*



* I=IMBRUVICA; A=ASCT

Obrázek 2: Kaplanova-Meierova křivka OS[§] ve studii TRIANGLE (populace FAS)*



*I=IMBRUVICA; A=ASCT

§Uváděné výsledky jsou odvozeny z deskriptivní analýzy

Pacienti s MCL, kteří dostávali nejméně jednu předchozí léčbu Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL byly hodnoceny v jediné otevřené, multicentrické studii fáze 2 (PCYC-1104-CA) u 111 pacientů. Medián věku byl 68 let (rozsah: 40-84 let), 77 % účastníků byli muži a 92 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Pacienti s hodnotou ECOG performance status 3 nebo vyšší byli ze studie vyloučeni. Medián doby od diagnózy činil 42 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 3 terapie (rozsah: 1 až 5 terapií), včetně 35 % pacientů s předchozí vysokodávkovou chemoterapií, 43 % s předchozí léčbou bortezomibem, 24 % s předchozí léčbou lenalidomidem a 11 % s předchozí transplantací autologních nebo alogenních kmenových buněk. Při screeningu mělo 39 % pacientů uzlinové postižení (tzv. bulky disease) (≥ 5 cm), 49 % pacientů mělo vysoce rizikové skóre podle zjednodušeného mezinárodního prognostického indexu MCL (MIPI) a 72 % pacientů bylo v pokročilém stadiu nemoci (extranodální postižení a/nebo postižení kostní dřeně).

Přípravek IMBRUVICA byl podáván perorálně v dávce 560 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Byla hodnocena odpověď nádoru podle kritérií revidované Mezinárodní pracovní skupiny (IWG) pro non-Hodgkinské lymfomy (NHL). Primárním cílovým parametrem v této studii byl celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) hodnocený zkoušejícím. Odpovědi na léčbu přípravkem IMBRUVICA jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5: ORR a DOR u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL (studie PCYC-1104-CA)	
	Celkem n = 111
ORR (%)	67,6
95 % CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Medián DOR (CR+PR) (měsíce)	17,5 (15,8; NR)
Medián doby do úvodní odpovědi, měsíce (rozsah)	1,9 (1,4-13,7)
Medián doby do CR, měsíce (rozsah)	5,5 (1,7; 11,5)

CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní odpověď; DOR = doba trvání odpovědi; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; PR = částečná odpověď; NR = nebylo dosaženo

Údaje o účinnosti byly dále hodnoceny nezávislou hodnotící komisí (IRC), která prokázala hodnotu ORR 69 %, výskyt kompletní odpovědi (CR) 21 % a výskyt částečné odpovědi (PR) 48 %. Medián DOR podle odhadu komise IRC činil 19,6 měsíců.

Celková odpověď na přípravek IMBRUVICA byla nezávislá na předchozí léčbě, včetně bortezomibu a lenalidomidu, nebo na základních rizikových/prognostických faktorech, bulky disease, pohlaví nebo věku.

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA byla prokázána v randomizované otevřené multicentrické studii fáze 3, které se účastnilo 280 pacientů s MCL, kteří předtím absolvovali alespoň jednu předchozí léčbu (studie MCL3001). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny užívající perorálně přípravek IMBRUVICA v dávce 560 mg jednou denně po dobu 21 dnů nebo temsirolimus intravenózně v dávce 175 mg v den 1, 8, 15 prvního cyklu následované 75 mg v den 1, 8, 15 každého následujícího 21denního cyklu. Léčba v obou ramenech pokračovala až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku činil 68 let (rozmezí 34 až 88 let), 74 % pacientů byli muži, 87 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Medián doby od diagnózy činil 43 měsíců, medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozmezí: 1 až 9 terapií): 51 % s předchozí vysokodávkovou chemoterapií, 18 % s předchozí léčbou bortezomibem, 5 % s předchozí léčbou lenalidomidem a 24 % po předchozí transplantaci kmenových buněk. V úvodu mělo 53 % pacientů lymfomové masy (≥ 5 cm), 21 % mělo simplifikované skóre MIPI odpovídající vysokému riziku, 60 % mělo extranodální onemocnění a 54 % trpělo postižením kostní dřeně při screeningu.

Přežití bez progresu (PFS) hodnotila nezávislá hodnotící komise (IRC) podle revidovaných kritérií mezinárodní pracovní skupiny (IWG) pro non-Hodgkinské lymfomy (NHL). Výsledky účinnosti ve studii MCL3001 jsou uvedeny v tabulce 6 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je na obrázku 3.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním MCL (studie MCL3001)		
Cílový parametr	IMBRUVICA n = 139	Temsirolimus n = 141
PFS^a		
Medián PFS (95% CI), (měsíce)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)

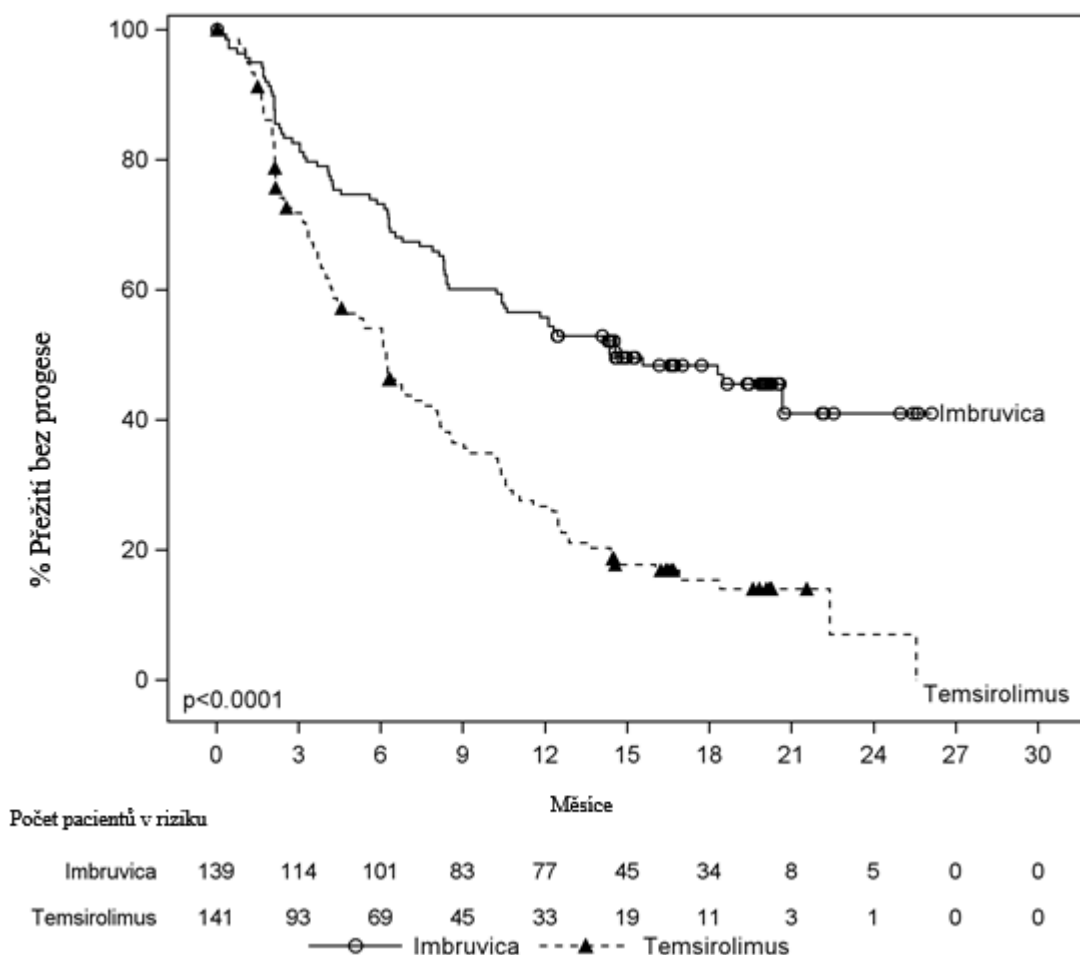
	HR = 0,43 [95% CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-hodnota	p < 0,0001	

NE = nelze určit; HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; PFS = přežití bez progresu

^a Hodnoceno IRC.

Menší procento pacientů léčených ibrutinibem mělo klinicky významné zhoršení příznaků lymfomu oproti skupině užívající temsirolimus (27 % versus 52 %) a doba do zhoršení příznaků byla pomalejší u ibrutinibu než u temsirolimu (HR 0,27, p < 0,0001).

Obrázek 3: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii MCL3001



CLL

Dosud neléčení pacienti s CLL

Monoterapie

U pacientů ve věku 65 let a starších dosud neléčených s CLL byla provedena randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 hodnotící přípravek IMBRUVICA oproti chlorambucilu (PCYC-1115-CA). Pacienti ve věku mezi 65 a 70 lety museli mít nejméně jednu komorbiditu, která předem vyloučila v první linii použití chemoimunoterapie fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem. Pacienti (n = 269) byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg

denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo chlorambucilem s počáteční dávkou 0,5 mg/kg ve dnech 1 a 15 každého 28denního cyklu po dobu maximálně 12 cyklů, s povoleným zvýšením dávky až na 0,8 mg/kg v závislosti na snášenlivosti. Pacienti léčení chlorambucilem mohli být převedeni na ibrutinib po potvrzení progresu onemocnění.

Medián věku činil 73 let (rozsah: 65 až 90 let) 63 % účastníků byli muži a 91 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Devadesát jedna procent pacientů mělo vstupní hodnotu ECOG skóre 0 nebo 1 a 9 % mělo vstupní hodnotu ECOG skóre 2. Do studie bylo zařazeno 269 pacientů s CLL. Na počátku studie mělo 45 % pokročilé klinické stadium (Rai Stage III nebo IV), 35 % pacientů mělo minimálně jeden tumor ≥ 5 cm, 39 % se vstupní anémií, 23 % se vstupní trombocytopenií, 65 % mělo zvýšený $\beta 2$ mikroglobulin $> 3\,500$ mcg/l, 47 % mělo $Cl_{cr} < 60$ ml/min, 20 % pacientů mělo del11q, 6 % pacientů vykazovalo mutaci del17p/tumor protein 53 (TP53) a 44 % pacientů vykazovalo nemutovanou variabilní část těžkého řetězce imunoglobulinu (immunoglobulin heavy chain variable region - IGHV).

Přežití bez progresu (PFS) hodnocené nezávislou hodnotící komisí (IRC) podle kritérií International Workshop on CLL (IWCLL) prokázalo statisticky významné 84% snížení rizika úmrtí nebo progresu u pacientů v rameni s přípravkem IMBRUVICA. Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1115-CA jsou uvedeny v tabulce 7 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS a OS je jednotlivě uvedena na obrázcích 4 a 5.

U ITT populace došlo ke statisticky významnému trvalému zlepšení krevních destiček nebo hemoglobinu ve prospěch ibrutinibu oproti chlorambucilu. U pacientů s výchozí cytopenií bylo trvalé hematologické zlepšení: trombocyty 77,1 % oproti 42,9 %; hemoglobin 84,3 % oproti 45,5 % pro ibrutinib a chlorambucil, v uvedeném pořadí.

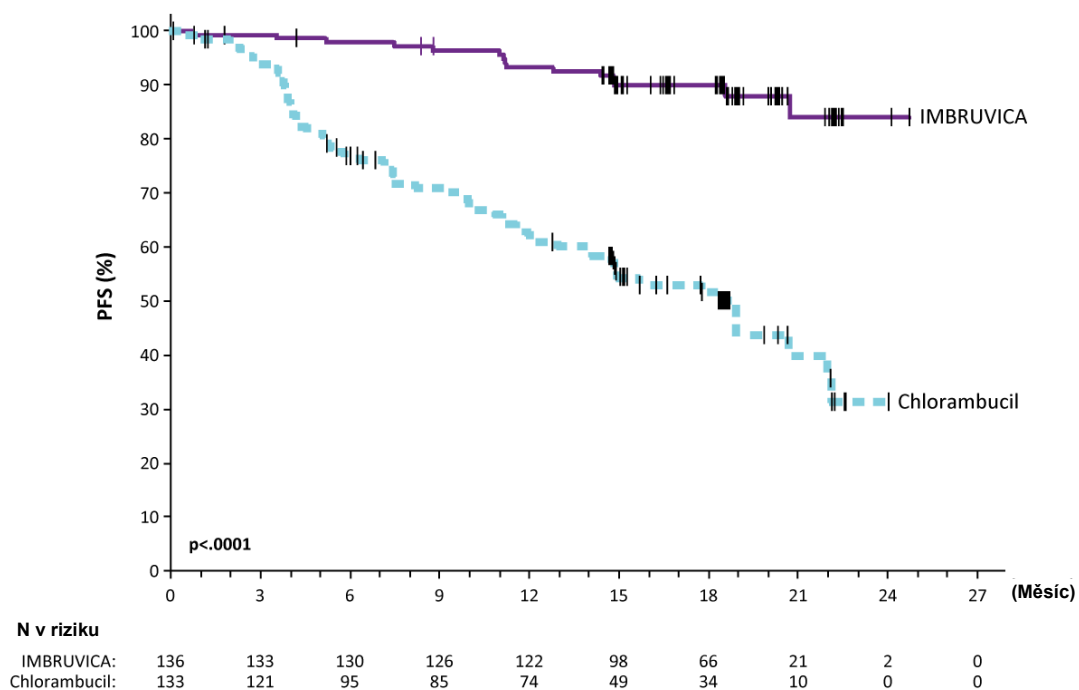
Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1115-CA		
Cílový parametr	IMBRUVICA n = 136	Chlorambucil n = 133
PFS ^a		
Počet případů (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Medián (95% CI), měsíce	nedosaženo	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95% CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR ^a (CR + PR)	82,4%	35,3%
p-hodnota	< 0,0001	
OS ^b		
Počet úmrtí (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95% CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizika; CR = kompletní odpověď; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná odpověď

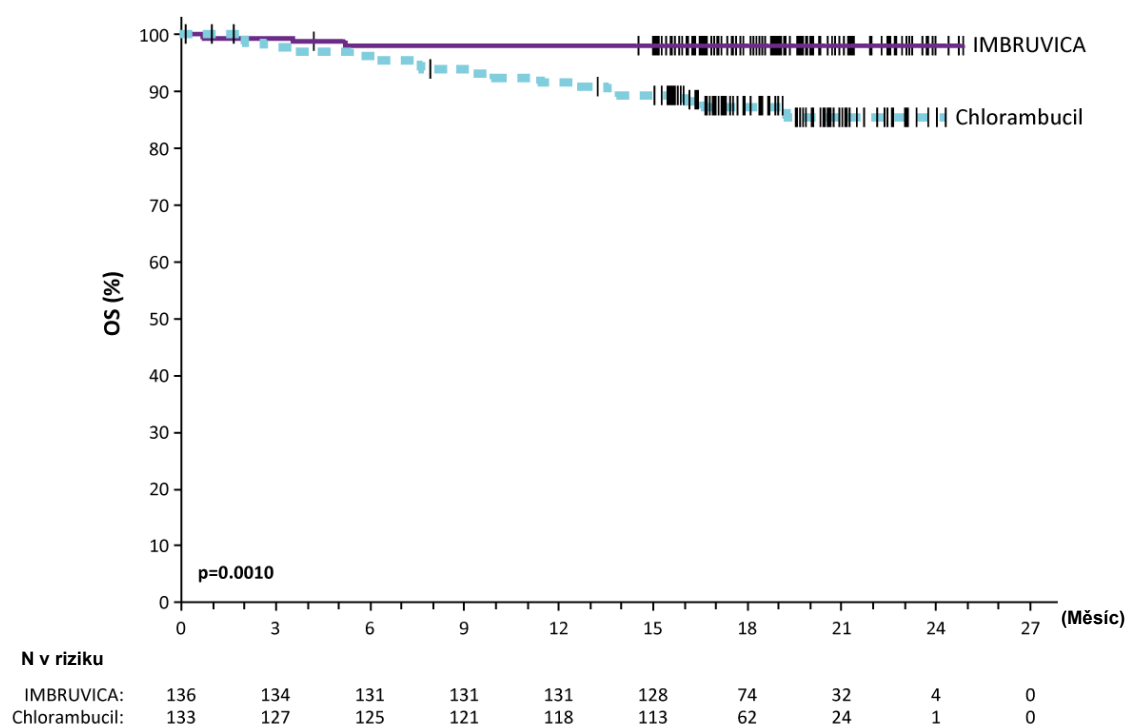
^a hodnocení IRC, medián sledování 18,4 měsíců.

^b Medián OS nebyl dosažen u obou ramen. $p < 0,005$ pro OS.

Obrázek 4: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA



Obrázek 5: Kaplanova-Meierova křivka OS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA

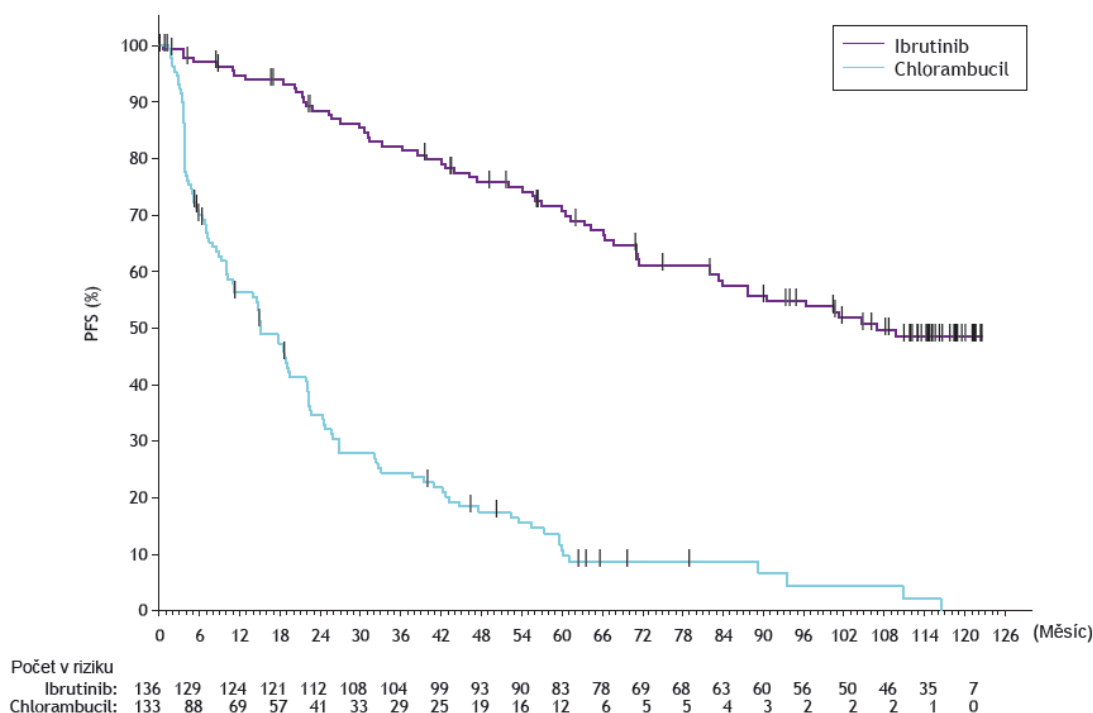


Léčebné účinky ibrutinibu ve studii PCYC-1115-CA byly konzistentní u všech vysoce rizikových pacientů s del17p/mutací TP53, del11q a/nebo nemutovaným stavem IGHV.

Konečná analýza při mediánu sledování > 9 let (115 měsíců)

S mediánem sledování během studie v délce 115 měsíců ve studii PCYC-1115-CA a v prodloužené studii bylo u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA pozorováno 85% snížení rizika úmrtí nebo progresu podle hodnocení zkoušejícím. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA byl 107 měsíců a v rameni léčeném chlorambucilem 15 měsíců; (poměr rizik = 0,155 [95% CI (0,110; 0,220)]). Na obrázku 6 je uvedena aktualizovaná Kaplanova-Meierova křivka PFS. V rameni léčeném ibrutinibem bylo zachováno zlepšení ORR (91,2 %) v porovnání s ramenem léčeným chlorambucilem (36,8 %). Míra úplné odpovědi (CR a CRi) v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA se mezi primární analýzou a uzavřením studie zvýšila z 11 % na 36 %. Kaplanův-Meierův hraniční odhad OS po 108 měsících byl v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA 68,0 %.

Obrázek 6: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1115-CA se 115měsíčním sledováním



Kombinovaná léčba

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s dosud neléčenou CLL nebo neléčeným SLL byla dále hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3 (PCYC-1130-CA) přípravku IMBRUVICA v kombinaci s obinutuzumabem versus chlorambucil v kombinaci s obinutuzumabem. Tato studii zařazovala pacienty, kteří byli ve věku 65 let nebo starší nebo ve věku <65 let s koexistující chorobou, sníženou renální funkcí dle měření clearance kreatininu <70 ml/min nebo s přítomností del17p/mutace TP53. Pacienti (n = 229) byli randomizováni v poměru 1:1 buď do skupiny léčené přípravkem IMBRUVICA v dávce 420 mg denně do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity nebo chlorambucilem v dávce 0,5 mg/kg 1. a 15. den každého 28denního cyklu po 6 cyklů. V obou ramenech pacienti dostali 1 000 mg obinutuzumabu 1., 8. a 15. den prvního cyklu, následovala léčba

první den v 5 následujících cyklech (celkem 6 cyklů, každý po 28 dnech). První dávka obinutuzumabu byla rozdělena mezi 1. (100 mg) a 2. (900 mg) den.

Medián věku byl 71 let (rozmezí 40 až 87 let), 64 % byli muži a 96 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 (48 %) nebo 1 až 2 (52 %). Při zahájení studie mělo 52 % pokročilé klinické stadium (stadium III nebo IV dle Raie), 32 % pacientů mělo bulky disease (≥ 5 cm), 44 % s výchozí anémií, 22 % s výchozí trombocytopenií, 28 % mělo $Cl_{cr} < 60$ ml/min a medián kumulativní škály přidružených onemocnění pro geriatrické pacienty (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics - CIRS-G) byl 4 (rozmezí 0 až 12). Při vstupu do studie vykazovalo 65 % pacientů CLL/SLL s vysoce rizikovými faktory (del17p/mutace TP53 [18 %], del11q [15 %] nebo nemutovaný stav IGHV [54 %]).

Přežití bez progresse onemocnění (PFS) hodnocené IRC podle kritérií IWCLL ukázalo v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA 77% statisticky významné snížení rizika úmrtí nebo progresse. Při mediánu doby sledování ve studii trvající 31 měsíců nebylo mediánu PFS v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem dosaženo a v rameni léčeném chlorambucilem + obinutuzumabem byl 19 měsíců. Výsledky účinnosti ze studie PCYC-1130-CA jsou uvedeny v tabulce 8 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 7.

Tabulka 8: výsledky účinnosti ve studii PCYC-1130-CA		
Cílový parametr	IMBRUVICA+Obinutuzumab n=113	Chlorambucil+Obinutuzumab n=116
Přežití bez progresse onemocnění^a		
Počet příhod (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Medián (95% CI), měsíce	Nebylo dosaženo	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95% CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Celkový výskyt odpovědi^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

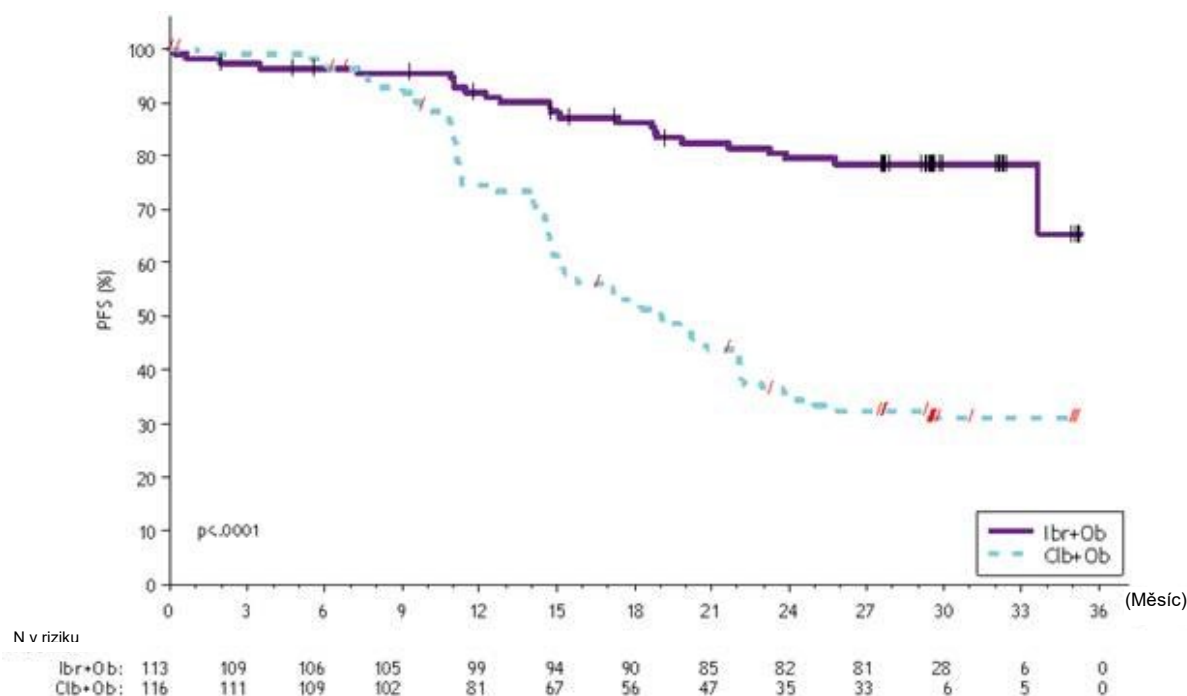
CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; CR = úplná odpověď; PR = částečná odpověď.

^a Hodnoceno IRC.

^b Zahnuje 1 pacienta v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA+obinutuzumabem s úplnou odpovědí a neúplnou úpravou kostní dřeně (CRi).

^c PR = PR+nPR.

Obrázek 7: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1130-CA



Léčebné účinky ibrutinibu byly v rámci celé vysoce rizikové populace s CLL/SLL (del17p/mutace TP53, del11q nebo nemutovaný stav IGHV) konzistentní, s poměrem rizik pro PFS 0,15 [95% interval spolehlivosti (0,09; 0,27)], jak je uvedeno v tabulce 9. Odhady výskytu přežití bez progresu onemocnění po 2 letech u vysoce ohrožené populace s CLL/SLL byly 78,8 % [95% interval spolehlivosti (67,3; 86,7)] ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a 15,5 % [95% interval spolehlivosti (8,1; 25,2)] ve skupině léčené chlorambucilem + obinutuzumabem.

Tabulka 9: analýza PFS u podskupin (studie PCYC-1130-CA)			
	n	Poměr rizik	95% interval spolehlivosti
Všechny subjekty	229	0,231	0,145; 0,367
Vysoké riziko (del17p/TP53/del11q/nemutovaný stav IGHV)			
Ano	148	0,154	0,087; 0,270
Ne	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Ano	41	0,109	0,031; 0,380
Ne	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Jiné	162	0,302	0,176; 0,520
Nemutovaný stav IGHV			
Ano	123	0,150	0,084; 0,269
Ne	91	0,300	0,120; 0,749
Věk			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372

Bulky disease			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Raiovo stadium			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG podle CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Poměr rizik založený na nestratifikované analýze

Reakce související s infuzí jakéhokoli stupně byly pozorovány u 25 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a u 58 % pacientů léčených chlorambucilem + obinutuzumabem. Reakce související s infuzí stupně 3 nebo vyššího nebo závažné reakce související s infuzí byly pozorovány u 3 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA + obinutuzumabem a u 9 % pacientů léčených chlorambucilem + obinutuzumabem.

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s dosud neléčenou CLL nebo neléčeným SLL byla dále hodnocena v randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3 (E1912) přípravku IMBRUVICA v kombinaci s rituximabem (IR) versus standardní chemoimunoterapie fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem (FCR). Do této studie byli zařazeni dosud neléčení pacienti s CLL nebo SLL ve věku 70 let nebo mladší. Pacienti s del17p byli ze studie vyloučeni. Pacienti (n=529) byli randomizováni v poměru 2:1 do skupiny léčené buď IR, nebo FCR. Přípravek IMBRUVICA se podával v dávce 420 mg denně do progrese nemoci nebo nepřijatelné toxicity. Fludarabin se podával v dávce 25 mg/m² a cyklofosfamid se podával v dávce 250 mg/m², oba 1., 2. a 3. den 1. až 6. cyklu. Léčba rituximabem byla zahájena v rameni léčeném IR ve 2. cyklu a v rameni léčeném FCR v 1. cyklu a podával se v dávce 50 mg/m² 1. den prvního cyklu, 325 mg/m² 2. den prvního cyklu a 500 mg/m² 1. den v 5 následujících cyklech, celkem v 6 cyklech. Každý cyklus trval 28 dní.

Medián věku byl 58 let (rozmezí 28 až 70 let), 67 % byli muži a 90 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 nebo 1 (98 %) nebo 2 (2 %). Při zahájení mělo 43 % pacientů stadium dle Raie III nebo IV a 59 % pacientů mělo CLL/SLL s vysoce rizikovými faktory (mutace TP53 [6 %], del11q [22 %] nebo nemutovaný stav IGHV [53 %]).

S mediánem doby sledování 37 měsíců jsou výsledky účinnosti ve studii E1912 uvedeny v tabulce 10. Kaplanovy-Meierovy křivky PFS, hodnoceného podle kritérií IWCLL, a OS jsou uvedeny na obrázcích 8, respektive 9.

Tabulka 10: Výsledky účinnosti ve studii E1912		
Cílový parametr	Ibrutinib+rituximab (IR) n = 354	Fludarabin, cyklofosfamid a rituximab (FCR) n = 175
Přežití bez progrese onemocnění		
Počet příhod (%)	41 (12)	44 (25)
Progrese onemocnění	39	38
Úmrtí	2	6
Medián (95% interval spolehlivosti), měsíce	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95% interval spolehlivosti)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-hodnota ^a	<0,0001	

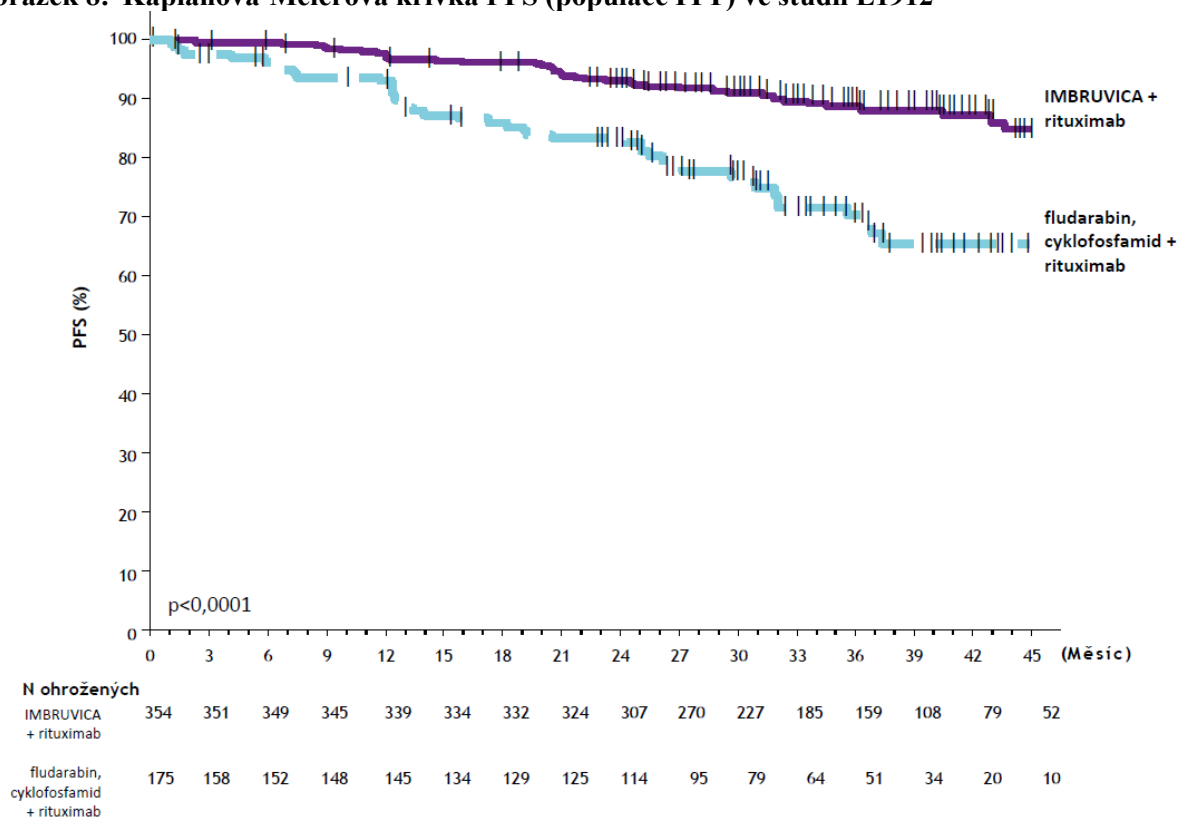
Celkové přežití		
Počet úmrtí (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95% interval spolehlivosti)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-hodnota ^a	0,0007	
Celkový výskyt odpovědi^b (%)	96,9	85,7

^a p-hodnota je z nestratifikovaného log-rank testu.

^b Hodnoceno zkoušejícím.

HR = poměr rizik; NE = nehodnotitelné

Obrázek 8: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii E1912



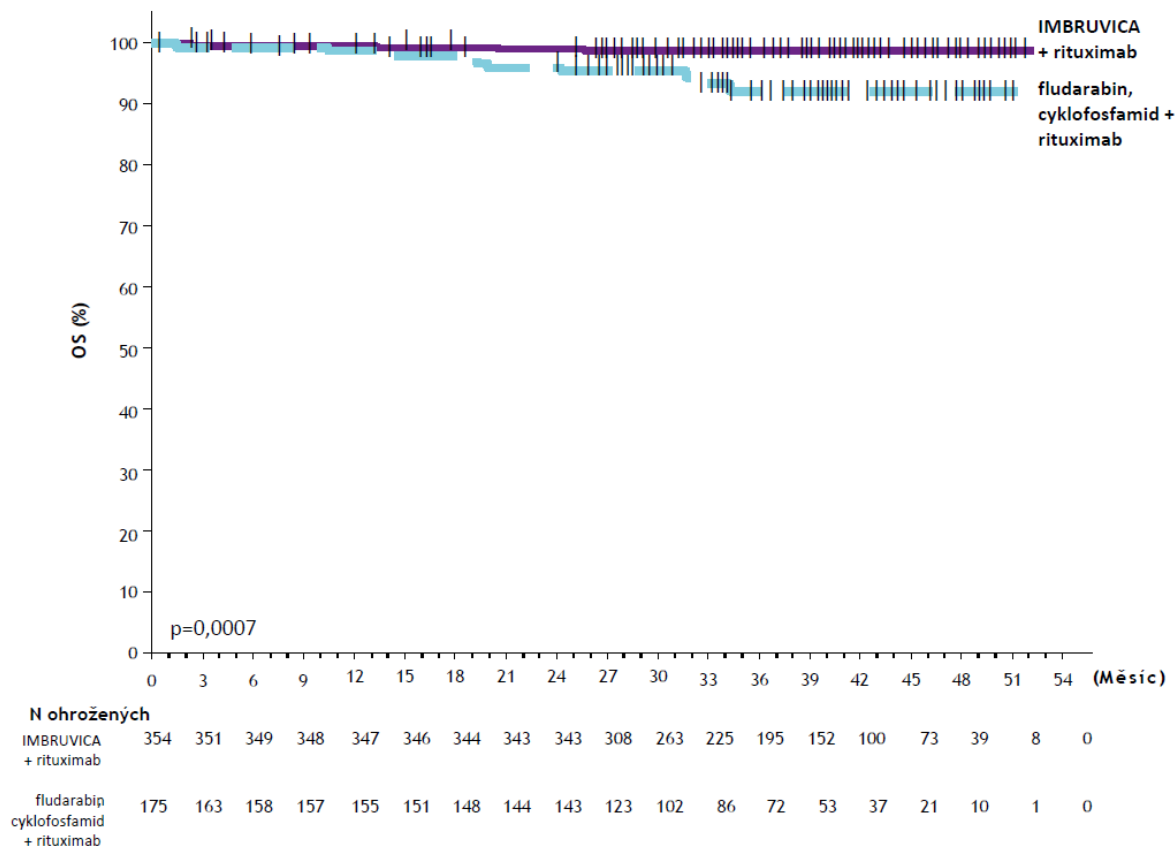
Léčebný účinek ibrutinibu byl konzistentní napříč populací s vysoce rizikovým CLL/SLL (mutace TP53, del11q nebo nemutovaný stav IGHV) s PFS HR 0,23 [95% interval spolehlivosti (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, jak je uvedeno v tabulce 11. Odhad výskytu PFS po 3 letech pro vysoce rizikovou CLL/SLL populaci byl 90,4 % [95% interval spolehlivosti (85,4; 93,7)] v rameni léčeném IR a 60,3 % [95% interval spolehlivosti (46,2; 71,8)] v rameni léčeném FCR.

Tabulka 11: Analýza PFS u podskupin (studie E1912)			
	n	Poměr rizik	95% interval spolehlivosti
Všechny subjekty	529	0,340	0,222; 0,522
Vysoké riziko (TP53/del11q/nemutovaný stav IGHV)			
Ano	313	0,231	0,132; 0,404
Ne	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Ano	117	0,199	0,088; 0,453

Ne	410	0,433	0,260; 0,722
Nemutovaný stav IGHV			
Ano	281	0,233	0,129; 0,421
No	112	0,741	0,276; 1,993
Bulky disease			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Raiovo stadium			
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

Poměr rizik je založen na nestratifikované analýze

Obrázek 9: Kaplanova-Meierova křivka OS (populace ITT) ve studii E1912



Kombinovaná léčba s fixní dobou trvání

V randomizované, otevřené studii fáze 3 (CLL3011) byla hodnocena bezpečnost a účinnost léčby s fixní dobou trvání přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem v porovnání s chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem u pacientů s dosud neléčenou CLL. Do studie byli zařazeni pacienti s dosud neléčenou CLL ve věku 65 let nebo více a dospělí pacienti ve věku < 65 let se skóre CIRS > 6 nebo $Cl_{cr} \geq 30$ až < 70 ml/min. Pacienti s del 17p nebo známými mutacemi TP53 byli vyloučeni. Pacienti (n = 211) byli v poměru 1:1 randomizováni buď do skupiny léčené přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem nebo do skupiny léčené chlorambucilem v kombinaci s obinutuzumabem.

Pacienti ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA plus venetoklax dostali 3 cykly přípravku IMBRUVICA v monoterapii, po kterých následovalo 12 cyklů přípravku IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem (včetně 5týdenního schématu titrace dávky). Jeden cyklus trval 28 dní. Přípravek IMBRUVICA se podával v dávce 420 mg denně. Venetoklax se podával každý den, zahajovalo se dávkou 20 mg po dobu 1 týdne, následoval 1 týden s dávkou 50 mg, týden s dávkou 100 mg a týden s dávkou 200 mg, poté se podávala doporučená denní dávka 400 mg. Pacienti randomizovaní do skupiny léčené chlorambucilem plus obinutuzumabem byli léčeni 6 cykly. Obinutuzumab se podával v dávce 1 000 mg 1., 8. a 15. den 1. cyklu. Ve 2. až 6. cyklu se 1. den podávalo 1 000 mg obinutuzumabu. Chlorambucil se podával v dávce 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti 1. a 15. den 1. až 6. cyklu. Pacienti s potvrzenou progresí podle kritérií IWCLL po dokončení kteréhokoli režimu s fixní dobou trvání mohli být léčeni přípravkem IMBRUVICA v monoterapii.

Medián věku byl 71 let (rozmezí 47 až 93 let), 58 % byli muži a 96 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí výkonnostní stav dle ECOG 0 (35 %) 1 (53 %) nebo 2 (12 %). Při zahájení mělo 18 % pacientů CLL del 11q a 52 % nemutovaný stav IGHV.

Při výchozím hodnocení rizika syndromu nádorového rozpadu mělo 25 % pacientů vysokou nádorovou zátěž. Po 3 cyklech zaváděcí monoterapie přípravkem IMBRUVICA měla vysokou nádorovou zátěž 2 % pacientů. Vysoká nádorová zátěž byla definována jako jakákoli lymfatická uzlina ≥ 10 cm nebo jakákoli lymfatická uzlina ≥ 5 cm a absolutní počet lymfocytů $\geq 25 \times 10^9/l$.

Při mediánu doby sledování v rámci studie 28 měsíců jsou v tabulce 12 uvedeny výsledky účinnosti ve studii CLL3011, hodnoceno IRC podle kritérií IWCLL, Kaplanova-Meierova křivka PFS je uvedena na obrázku 10 a výskyt negativy minimální reziduální choroby (minimal residual disease - MRD) je uveden v tabulce 13.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti ve studii CLL3011		
Cílový parametr^a	IMBRUVICA + venetoklax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105
Přežití bez progrese onemocnění		
Počet příhod (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Medián (95% CI), měsíce	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13, 0,36)	
p-hodnota ^b	< 0,0001	
Výskyt úplné odpovědi (%)^c	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
p-hodnota ^d	< 0,0001	
Celkový výskyt odpovědi (%)^e	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Hodnoceno IRC

^b p-hodnota pochází ze stratifikovaného log-rank testu

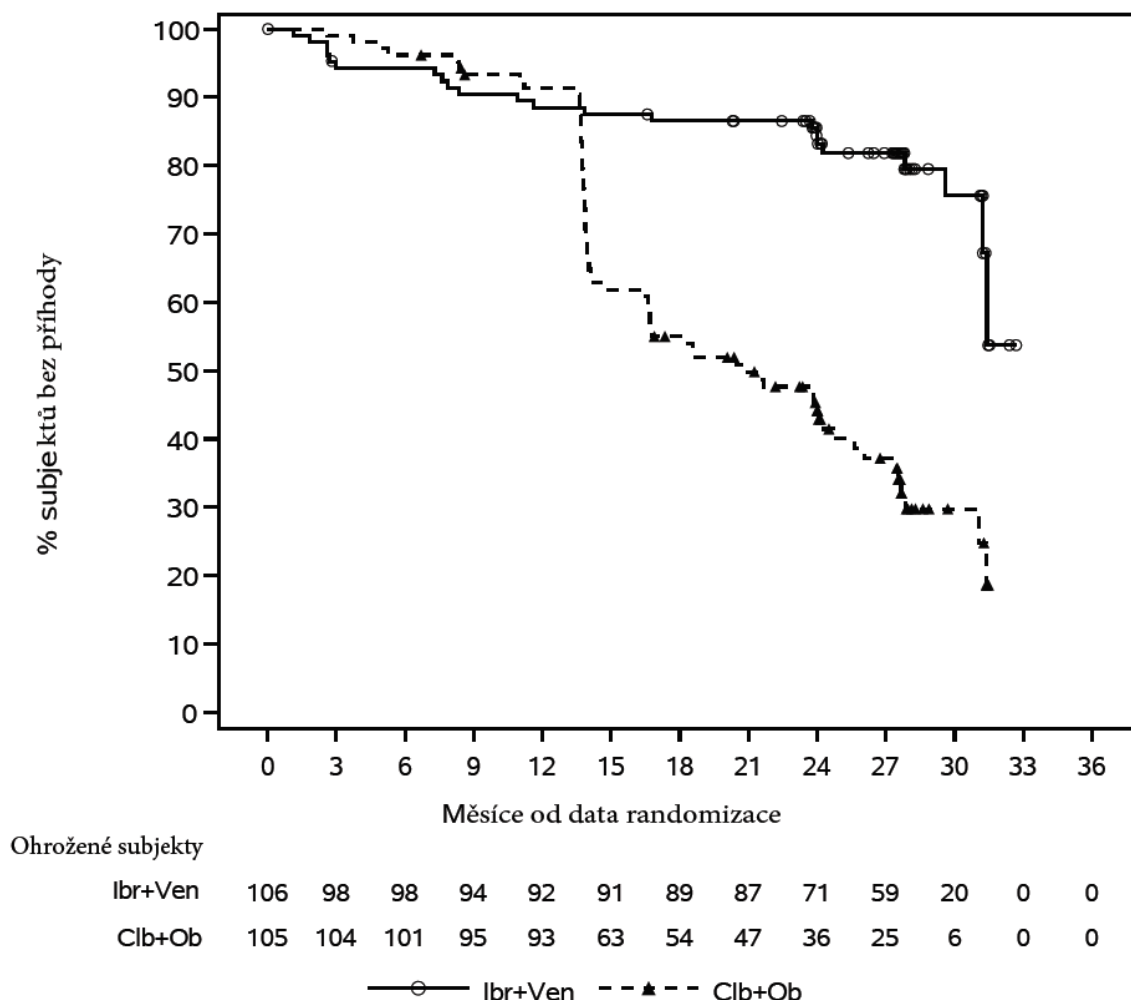
^c Zahrnuje 3 pacienty ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA + venetoklax s úplnou odpovědí s neúplnou úpravou kostní dřeně (CRi)

^d p-hodnota pochází z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chí-kvadrát testu

^e Celková odpověď = CR+CRi+nPR+PR

CR = úplná odpověď; CRi = úplná odpověď s neúplnou úpravou kostní dřeně; HR = poměr rizik; NE = nehodnotitelné; nPR = nodulární částečná odpověď; PR = částečná odpověď

Obrázek 10: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresse onemocnění (populace ITT) u pacientů s CLL ve studii CLL3011



Terapeutické účinky přípravku IMBRUVICA plus venetoklax byly u celé populace pacientů s CLL s vysokým rizikem (mutace TP53, del 11q nebo nemutovaný stav IGHV) konzistentní, kdy poměr rizik PFS byl 0,23 [95% interval spolehlivosti (0,13; 0,41)].

Údaje o celkovém přežití nebyly úplné. Při mediánu sledování 28 měsíců nebyl mezi léčebnými rameny při celkovém počtu úmrtí 23 žádný významný rozdíl: 11 (10,4 %) ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA plus venetoklax a 12 (11,4 %) ve skupině léčené chlorambucilem plus obinutuzumabem při poměru rizik OS 1,048 [95% interval spolehlivosti (0,454; 2,419)]. Po 6 měsících dodatečného sledování bylo ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA plus venetoklax hlášeno 11 (10,4 %) úmrtí a ve skupině léčené chlorambucilem plus obinutuzumabem 16 (15,2 %) při poměru rizik OS odhadovaném na hodnotu 0,760 [95% interval spolehlivosti (0,352; 1,642)].

Tabulka 13: Výskyt negativity minimální reziduální choroby ve studii CLL3011				
	Stanovení NGS^a		Průtoková cytometrie^b	
	IMBRUVICA + venetoklax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105	IMBRUVICA + venetoklax n = 106	Chlorambucil + obinutuzumab n = 105
Výskyt negativity MRD				
Kostní dřev, 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)
p-hodnota	<0,0001			
Periferní krev, 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)
Výskyt negativity MRD tři měsíce po dokončení léčby				
Kostní dřev, 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)
Periferní krev, 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)

p-hodnoty pocházejí z Cochranova-Mantelova-Haenszelova chí-kvadrát testu. p-hodnota výskytu negativity MRD v kostní dřevě stanovená pomocí NGS byla primární analýzou MRD.

^a Na základě prahu 10^{-4} pomocí next-generation sekvenování (clonoSEQ)

^b MRD byla hodnocena průtokovou cytometrií periferní krve nebo kostní dřevě v ústřední laboratoři. Definici negativního stavu bylo <1 CLL buňka na 10 000 leukocytů ($<1 \times 10^4$).

CI = interval spolehlivosti; NGS = next-generation sekvenování

Dvanáct měsíců po dokončení léčby byl výskyt negativity MRD v periferní krvi 49,1 % (52/106) při stanovení pomocí NGS a 54,7 % (58/106) při stanovení průtokovou cytometrií u pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA plus venetoklax a, v odpovídajícím časovém bodě, 12,4 % (13/105) při stanovení pomocí NGS a 16,2 % (17/105) při stanovení průtokovou cytometrií u pacientů léčených chlorambucilem plus obinutuzumabem.

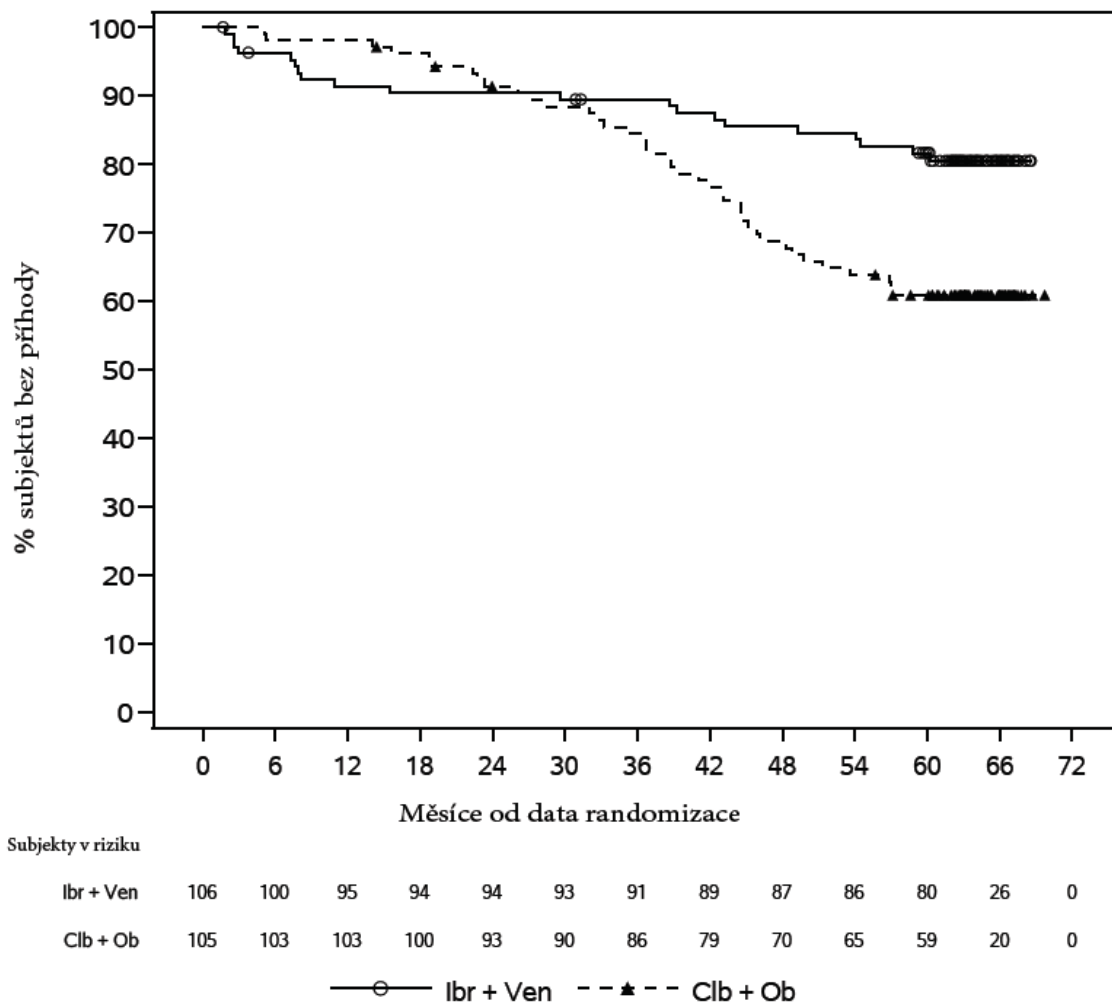
Syndrom nádorového rozpadu byl hlášen u 6 pacientů léčených chlorambucilem plus obinutuzumabem, přičemž u pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem nebyl hlášen žádný.

Medián doby sledování 64 měsíců

Při mediánu doby sledování ve studii v délce 64,0 měsíce ve studii CLL3011 bylo u pacientů pozorováno 73% snížení rizika úmrtí nebo progresu hodnocené zkoušejícím v rameni s přípravkem IMBRUVICA. Poměr rizik PFS byl 0,267 [95% CI (0,182; 0,393), nominální p-hodnota $< 0,0001$, bez kontroly chyby typu 1]. V rameni s přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem bylo zaznamenáno 20 (18,9 %) úmrtí a v rameni s chlorambucilem plus obinutuzumabem 40 (38,1 %) úmrtí, což odpovídá poměru rizik 0,462 (95% CI: 0,269; 0,791, nominální p-hodnota = 0,0039, bez kontroly chyby typu 1). Medián doby do další léčby nebyl dosažen v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA plus venetoklaxem a v rameni léčeném chlorambucilem plus obinutuzumabem byl 65 měsíců (HR = 0,233; 95% CI: 0,130; 0,416), přičemž u 15,1 % subjektů v rameni s přípravkem IMBRUVICA plus venetoklaxem a 43,8 % subjektů v rameni s chlorambucilem plus obinutuzumabem zahájilo následnou protinádorovou léčbu.

Kaplanova-Meierova křivka OS je uvedena na obrázku 11.

Obrázek 11: Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití (populace ITT) u pacientů s CLL/SLL ve studii CLL3011 s 64měsíčním sledováním



Bezpečnost a účinnost léčby přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem s fixní dobou trvání u pacientů s dosud neléčenou CLL byla dále hodnocena u kohorty studie fáze 2, multicentrické, dvoukohortové studie (PCYC-1142-CA). Do studie byli zařazeni dosud neléčení pacienti s CLL, ve věku 70 let nebo mladší. Do studie bylo zařazeno 323 pacientů, z nichž 159 bylo zařazeno do skupiny podstupující léčbu s fixní dobou trvání sestávající ze 3 cyklů monoterapie přípravkem IMBRUVICA následované terapií přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem po 12 cyklů (včetně 5týdenního schématu titrace dávky). Jeden cyklus trval 28 dní. Přípravek IMBRUVICA se podával v dávce 420 mg denně. Venetoklax se podával každý den, zahajovalo se dávkou 20 mg po dobu 1 týdne, následoval 1 týden s dávkou 50 mg, týden s dávkou 100 mg a týden s dávkou 200 mg, poté se podávala doporučená denní dávka 400 mg. Pacienti s potvrzenou progresí podle kritérií IWCLL po dokončení kteréhokoli režimu s fixní dobou trvání mohli být znovu léčeni přípravkem IMBRUVICA v monoterapii.

Medián věku byl 60 let (rozmezí 33 až 71 let), 67 % byli muži a 92 % byli běloši. Všichni pacienti měli výchozí hodnotu výkonostního stavu dle ECOG 0 (69 %) nebo 1 (31 %). Při zahájení mělo 13 %

pacientů mutaci del 17p, 18 % mělo mutaci del 11q, 17 % mutaci del 17p/TP53, 56 % mělo nemutovaný stav IGHV a 19 % mělo komplexní karyotyp. Při výchozím vyšetření ohledně rizika syndromu nádorového rozpadu mělo 21 % pacientů vysokou nádorovou zátěž.

Po 3 cyklech zaváděcí léčby přípravkem IMBRUVICA v monoterapii mělo vysokou nádorovou zátěž 1 % pacientů. Vysoká nádorová zátěž byla definována jako jakákoli lymfatická uzlina ≥ 10 cm nebo jakákoli lymfatická uzlina ≥ 5 cm a absolutní počet lymfocytů $\geq 25 \times 10^9/l$.

Při mediánu doby sledování v rámci studie 28 měsíců jsou v tabulce 14 uvedeny výsledky účinnosti ve studii PCYC-1142-CA, hodnoceno IRC podle kritérií IWCLL, a výskyt negativity minimální reziduální choroby (minimal residual disease - MRD) je uveden v tabulce 15.

Tabulka 14: Výsledky účinnosti ve studii PCYC 1142-CA (kohorta s fixní dobou trvání léčby)		
Cílový parametr^a	IMBRUVICA + venetoklax	
	Bez Del 17p (n = 136)	Všichni (n = 159)
Výskyt celkové odpovědi, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Výskyt úplné odpovědi, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Medián trvání CR, měsíce (rozmezí) ^d	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

^a Hodnoceno IRC

^b Celková odpověď = CR + CRi + nPR + PR

^c Zahrnuje 3 pacienty s úplnou odpovědí s neúplnou úpravou kostní dřeně (CRi)

^d Symbol „+“ označuje cenzorované pozorování

CR = úplná odpověď; CRi = úplná odpověď s neúplnou úpravou kostní dřeně; nPR = nodulární částečná odpověď;

PR = částečná odpověď; NE = nehodnotitelné

Tabulka 15: Výskyt negativity minimální reziduální choroby ve studii PCYC 1142-CA (kohorta s fixní dobou trvání léčby)		
Cílový parametr	IMBRUVICA + venetoklax	
	Bez Del 17p (n = 136)	Všichni (n = 159)
Výskyt negativity MRD		
Kostní dřev, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Periferní krev, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Výskyt negativity MRD tři měsíce po dokončení léčby		
Kostní dřev, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Periferní krev, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD byla hodnocena průtokovou cytometrií periferní krve nebo kostní dřeně v ústřední laboratoři. Definicí negativního statutu bylo < 1 CLL buňka na $10\,000$ leukocytů ($< 1 \times 10^4$).

CI = interval spolehlivosti

U pacientů s mutací del 17p/TP53 (n = 27) ve studii PCYC-1142-CA byl celkový výskyt odpovědi podle hodnocení IRC 96,3 %; výskyt úplné odpovědi byl 55,6 %, přičemž mediánu trvání úplné odpovědi nebylo dosaženo (rozmezí 4,3 až 22,6 měsíce). Výskyt negativity MRD u pacientů s mutací del 17p/TP53 3 měsíce po dokončení léčby v kostní dřevě byl 40,7 % a v periferní krvi 59,3 %.

U pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s venetoklaxem nebyl hlášen žádný syndrom nádorového rozpadu.

Pacienti s CLL, kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů s CLL byla prokázána v jedné nekontrolované studii a v jedné randomizované kontrolované studii. Otevřená multicentrická studie (PCYC-1102-CA) zahrnovala 51 pacientů s relabující nebo refrakterní CLL, kterým byla podávána dávka 420 mg jednou denně. Přípravek IMBRUVICA byl podáván až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Medián věku činil 68 let (rozsah: 37 až 82 let), medián doby od diagnózy činil 80 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 4 terapie (rozsah: 1 až 12 terapií), včetně 92,2 % pacientů s předchozí léčbou nukleosidovým analogem, 98,0 % s předchozí léčbou rituximabem, 86,3 % s předchozí léčbou alkylačním činidlem, 39,2 % s předchozí léčbou bendamustinem a 19,6 % s předchozí léčbou ofatumumabem. Na počátku mělo 39,2 % pacientů klinické stadium Rai IV; 45,1 % pacientů mělo bulky disease (≥ 5 cm), 35,3 % mělo del17p a 31,4 % mělo del11q.

Celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) byl hodnocen podle kritérií 2008 IWCLL zkoušejícími a nezávislou hodnotící komisí (IRC). Celkový výskyt léčebné odpovědi hodnocený pomocí nezávislé hodnotící komise při následném sledování s mediánem doby 16,4 měsíců u 51 pacientů s relabujícím nebo refrakterním onemocněním byl 64,7 % (95 % CI: 50,1 %, 77,6 %), ve všech případech se jednalo o parciální odpověď. Celkový výskyt léčebné odpovědi zahrnující výskyt částečných odpovědí (PR) s lymfocytózou byl 70,6 %. Medián doby do odpovědi činil 1,9 měsíce. Hodnota DOR se pohybovala v rozmezí 3,9 až 24,2 měsíce. Mediánu DOR nebylo dosaženo.

U pacientů s relabující nebo refrakterní CLL byla provedena randomizovaná, multicentrická, otevřená studie fáze 3 hodnotící přípravek IMBRUVICA oproti ofatumumabu (PCYC-1112-CA). Pacienti (n = 391) byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg denně až do progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity nebo ofatumumabem po dobu až 12 dávek (300/2 000 mg). Padesát sedm (57) pacientů randomizovaných k léčbě ofatumumabem bylo po progresi převedeno na přípravek IMBRUVICA. Medián věku činil 67 let (rozsah: 30-88 let), 68 % účastníků byli muži a 90 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní hodnotu ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 91 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozsah: 1 až 13 terapií). Na počátku studie mělo 58 % pacientů minimálně jeden tumor ≥ 5 cm. Třicet dva procent (32 %) pacientů mělo delecii 17p (přičemž 50 % pacientů mělo delecii 17p/mutaci TP53), 24 % mělo delecii 11q a 47 % pacientů mělo nemutovaný stav IGHV.

Přežití bez progresse (PFS) hodnocené nezávislou hodnotící komisí podle kritérií IWCLL prokázalo statisticky významné 78 % snížení rizika úmrtí nebo progresse u pacientů v rameni užívajícím přípravek IMBRUVICA. Analýza OS prokázala statisticky významné 57 % snížení rizika úmrtí u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA. Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1112-CA jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (studie PCYC-1112-CA)		
Cílový parametr	IMBRUVICA n= 195	Ofatumumab n = 196
Medián PFS	Nedosaženo	8,1 měsíců
	HR = 0,215 [95 % CI: 0,146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95 % CI: 0,238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [95 % CI: 0,216; 0,695] ^c	

ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR včetně PR s lymfocytózou ^d (%)	62,6	4,1

HR = poměr rizika; CI = interval spolehlivosti; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi;

OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu PR= částečná odpověď

^a Medián OS nebyl dosažen u obou ramen. $p < 0,005$ pro OS.

^b Pacienti randomizovaní k léčbě ofatumumabem byli v případě potřeby při zahájení léčby přípravkem IMBRUVICA vyloučeni.

^c Analýza senzitivity, ve které nebyli pacienti převedení z ramene s ofatumumabem vyloučeni k datu první dávky přípravku IMBRUVICA.

^d Podle IRC. Ke confirmaci odpovědi je zapotřebí opakované CT vyšetření.

^e Všechny dosažené PR; $p < 0,0001$ pro ORR.

Medián sledování ve studii = 9 měsíců

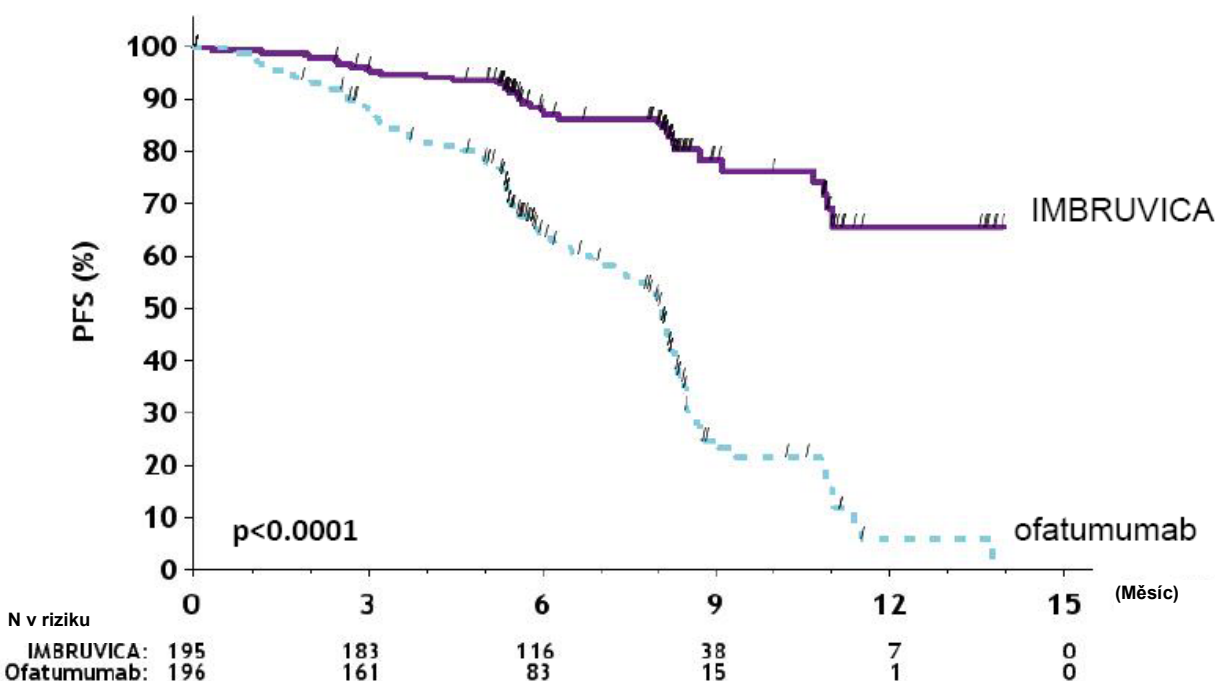
Účinnost byla obdobná v rámci všech zkoumaných podskupin, včetně pacientů s delecí a bez delecí 17p, předem stanoveným stratifikačním faktorem (tabulka 17).

Tabulka 17: Analýza podskupiny s ohledem na PFS (Studie PCYC-1112-CA)			
	n	Poměr rizika	95 % CI
Všichni jedinci	391	0,210	(0,143; 0,308)
Delece 17P			
Ano	127	0,247	(0,136; 0,450)
Ne	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refrakterní onemocnění na léčbu na bázi purinových analogů			
Ano	175	0,178	(0,100; 0,320)
Ne	216	0,242	(0,145; 0,404)
Věk			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Počet předchozích léčení			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bulky disease			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Poměr rizika je založen na nestratifikované analýze.

Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 12.

Obrázek 12: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1112- CA

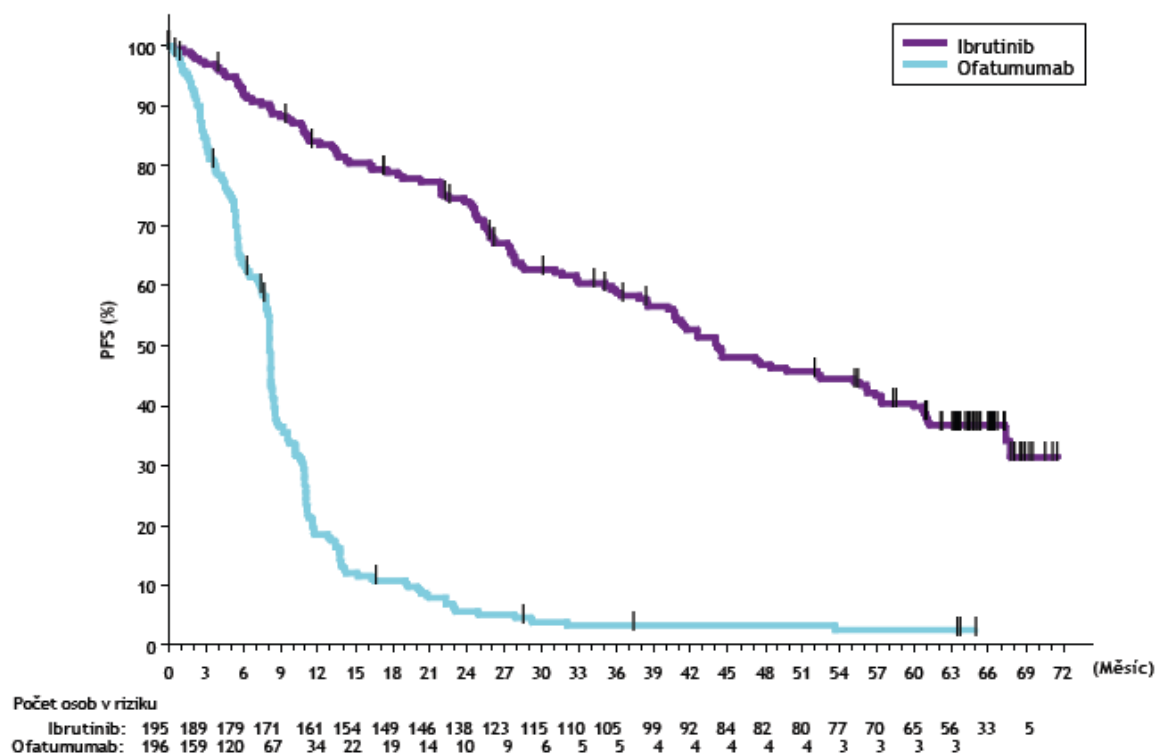


Finální analýza při 65měsíčním sledování

Při mediánu doby sledování v rámci studie 65 měsíců ve studii PCYC-1112-CA bylo u pacientů v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA pozorováno 85% snížení rizika úmrtí nebo progresu onemocnění podle hodnocení zkoušejícího. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS podle kritérií IWCLL byl 44,1 měsíce [95% interval spolehlivosti (38,47; 56,18)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA a 8,1 měsíce [95% interval spolehlivosti (7,79; 8,25)] v rameni léčeném ofatumumabem; poměr rizik = 0,15 [95% interval spolehlivosti (0,11; 0,20)]. Aktualizovaná Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 13. Zkoušejícím hodnocené ORR v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA bylo 87,7 % versus 22,4 % v rameni léčeném ofatumumabem. V době finální analýzy 133 (67,9 %) ze 196 subjektů původně randomizovaných do skupiny léčené ofatumumabem přešlo na léčbu ibrutinibem. Medián zkoušejícím hodnoceného PFS2 (doba od randomizace do události PFS po první následné antineoplastické terapii) podle kritérií IWCLL byl 65,4 měsíců [95% interval spolehlivosti (51,61; nelze odhadnout)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA a 38,5 měsíců [95% interval spolehlivosti (19,98; 47,24)] v rameni léčeném ofatumumabem; poměr rizik = 0,54 [95% interval spolehlivosti (0,41; 0,71)]. Medián OS byl 67,7 měsíců [95% interval spolehlivosti (61,0; nelze odhadnout)] v rameni léčeném přípravkem IMBRUVICA.

Léčebné účinky ibrutinibu ve studii PCYC-1112-CA byly u všech vysoce rizikových pacientů s delecí 17p/mutace TP53, delecí 11q a/nebo nemutovaným stavem IGHV konzistentní.

Obrázek 13: Kaplanova-Meierova křivka PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1112-CA při finální analýze se 65měsíčním sledováním



Kombinovaná léčba

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u pacientů, po předchozí léčbě CLL, byly dále hodnoceny v randomizované multicentrické dvojité zaslepené studii fáze 3 s přípravkem IMBRUVICA v kombinaci s BR ve srovnání s kombinací placebo + BR (studie CLL3001). Pacienti (n = 578) byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny k léčbě přípravkem IMBRUVICA 420 mg užívaným denně nebo placebem v kombinaci s BR až do progresu onemocnění nebo rozvoje nepříjemné toxicity. Všichni pacienti dostávali BR v maximálně šesti 28denních cyklech. Bendamustin byl podáván v dávce 70 mg/m² intravenózně po dobu 30 minut v cyklu 1, v dnech 2 a 3 a v cyklech 2 až 6 v dnech 1 a 2. Celkem bylo podáno maximálně 6 cyklů. Rituximab byl podáván v dávce 375 mg/m² první den prvního cyklu a v dávce 500 mg/m² vždy první den v cyklech 2 až 6. Devadesát (90) pacientů randomizovaných do skupiny placebo + BR přešlo do skupiny léčené přípravkem IMBRUVICA v návaznosti na progresi potvrzenou IRC. Medián věku byl 64 let (rozmezí 31 až 86 let), 66 % pacientů byli muži, 91 % bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní hodnotu ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 6 let, medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozmezí: 1 až 11). Při vstupu mělo 56 % pacientů minimálně jeden tumor ≥ 5 cm, 26 % mělo delecii 11q.

Přežití bez progresu (PFS) hodnotila nezávislá hodnotící komise (IRC) dle kritérií IWCLL. Výsledky účinnosti ve studii CLL3001 jsou uvedeny v tabulce 18.

Tabulka 18: Výsledky účinnosti u pacientů s CLL (studie CLL3001)		
Cílový parametr	IMBRUVICA + BR n = 289	Placebo + BR n = 289
PFS ^a		

Medián (95% CI), měsíce	Nedosaženo	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 spolehlivosti; HR = poměr rizika; ORR = celkový výskyt léčebné odpovědi;

OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu

^a Hodnoceno IRC.

^b Hodnoceno IRC, ORR (kompletní odpověď, kompletní odpověď s neúplnou úpravou kostní dřeně, částečná nodulární odpověď, částečná odpověď).

^c Medián OS nebyl dosažen u obou ramen.

WM

Monoterapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA u WM (lymfoplazmocytární lymfom vylučující IgM) byla vyhodnocena v otevřené, multicentrické, jednoramenné studii u 63 již léčených pacientů. Medián věku činil 63 let (rozsah: 44 až 86 let), 76 % účastníků byli muži a 95 % účastníků bylo bílé (europoidní) rasy. Všichni pacienti měli vstupní ECOG performance status 0 nebo 1. Medián doby od diagnózy činil 74 měsíců a medián počtu předchozích terapií činil 2 terapie (rozsah: 1 až 11 terapií). Na počátku studie byl medián hodnoty IgM v séru 3,5 g/dl a 60 % pacientů bylo anemických (hodnota hemoglobinu ≤ 11 g/dl nebo 6,8 mmol/l).

Přípravek IMBRUVICA byl podáván perorálně v dávce 420 mg jednou denně až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primárním cílovým parametrem v této studii byl celkový výskyt léčebné odpovědi (ORR) hodnocený zkoušejícím. ORR a DOR byly hodnoceny podle kritérií z Third International Workshop of WM. Odpovědi na přípravek IMBRUVICA jsou uvedeny v tabulce 19.

Tabulka 19: ORRa DOR u pacientů s WM	
	Celkem (n = 63)
ORR (%)	87,3
95 % CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Medián DOR v měsících (rozsah)	NR (0,03+, 18,8+)

CI = interval spolehlivosti; DOR = doba trvání odpovědi; NR = nebylo dosaženo; MR = malá léčebná odpověď;

PR = částečná odpověď; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; ORR = MR + PR + VGPR

Medián doby pozorování ve studii = 14,8 měsíce

Medián doby do odpovědi byl 1,0 měsíce (rozsah: 0,7 až 13,4 měsíce).

Výsledky účinnosti léčby byly taktéž posouzeny. IRCa ukázaly 83 % ORR, přičemž velmi dobrá částečná odpověď (VGPR) byla zaznamenána u 11 % a částečná odpověď (PR) u 51 % pacientů.

Kombinovaná terapie

Bezpečnost a účinnost přípravku IMBRUVICA při WM byla dále hodnocena u pacientů s dosud neléčenou nebo již léčenou WM v randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené studii přípravku IMBRUVICA fáze 3 v kombinaci s rituximabem versus placebo v kombinaci s rituximabem (PCYC-1127-CA). Pacienti (n=150) byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny léčené buď přípravkem IMBRUVICA 420 mg denně nebo placebem v kombinaci s rituximabem do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Rituximab byl podáván jednou týdně v dávce 375 mg/m² 4 po sobě jdoucí týdny (1. až 4. týden), následovala druhá kúra podávání rituximabu jednou týdně 4 po sobě jdoucí týdny (17. až 20. týden).

Medián věku byl 69 let (rozmezí 36 až 89 let), 66 % byli muži a 79 % běloši. Devadesát tři procenta pacientů měla výchozí výkonnostní stav dle ECOG 0 nebo 1 a 7 % pacientů mělo výchozí stav výkonnosti dle ECOG 2. Čtyřicet pět procent pacientů bylo dosud neléčených a 55 % již léčeno bylo. Medián doby od diagnózy byl 52,6 měsíce (u dosud neléčených pacientů = 6,5 měsíce a u pacientů již léčených = 94,3 měsíce). U již léčených pacientů byl medián počtu předchozích terapií 2 (rozmezí 1 až 6 terapií). Při zahájení byl medián hodnoty sérového IgM 3,2 g/dl (rozmezí 0,6 až 8,3 g/dl), 63 % pacientů byla anemická (hemoglobin $\leq$ 11 g/dl nebo 6,8 mmol/l) a mutace MYD88 L265P byly přítomny u 77 % pacientů, nepřítomny u 13 % pacientů a u 9 % pacientů nebylo možno stav mutace vyhodnotit.

V primární analýze s mediánem doby sledování 26,5 měsíce byl poměr rizik PFS hodnocený IRC 0,20 [95 % CI (0,11; 0,38)]. Poměry rizik pro PFS u dosud neléčených pacientů, již léčených pacientů a pacientů s mutacemi MYD88 L265P nebo bez nich byly konzistentní s poměry rizik pro PFS v populaci ITT.

Reakce související s infuzí stupně 3 nebo 4 byly pozorovány u 1 % pacientů léčených přípravkem IMBRUVICA+rituximabem a u 16 % pacientů léčených placebem+rituximabem.

Vzplanutí nádoru ve formě vzestupu IgM se vyskytlo u 8,0 % subjektů ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA+rituximabem a u 46,7 % subjektů ve skupině léčené placebem+rituximabem.

Závěrečná analýza po 63 měsících

Výsledky účinnosti hodnocené IRC v době závěrečné analýzy s celkovou délkou sledování 63 měsíců jsou pro PCYC-1127-CA uvedeny v tabulce 20 a Kaplanova-Meierova křivka pro PFS je uvedena na obrázku 14. Poměry rizika PFS pro léčbu dosud neléčených pacientů (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) a dříve léčených pacientů (0,22 [95% CI (0,11, 0,43)]) odpovídaly poměru rizik PFS pro populaci ITT.

Tabulka 20: Výsledky účinnosti ve studii PCYC-1127-CA (závěrečná analýza*)		
Cílový parametr	IMBRUVICA+R n = 75	Placebo+R n = 75
Přežití bez progresu onemocnění ^{a, b}		
Počet příhod (%)	22 (29)	50 (67)
Medián (95% CI), měsíce	Nebyl dosažen	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95% CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
p-hodnota	< 0.0001	
Čas do další léčby		
Medián (95% CI), měsíce	Nebyl dosažen	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95% CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Nejlepší celková odpověď ^c (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Celkový výskyt odpovědi ^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Medián trvání celkové odpovědi, měsíce (rozmezí)	Nebyl dosažen (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)

Výskyt odpovědi (CR, VGPR, PR)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Medián trvání odpovědi, měsíce (rozmezí)	Nebyl dosažen (1,9+; 58,9+)	Nebyl dosažen (4,6; 49,7)
Výskyt setrvalého zlepšení hemoglobinu^{c, e} (%)	77,3	42,7

CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; HR = poměr rizik; MR = malá léčebná odpověď; PR = částečná odpověď; R = rituximab; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď

* Medián doby sledování ve studii = 49,7 měsíce.

^a Hodnoceno IRC.

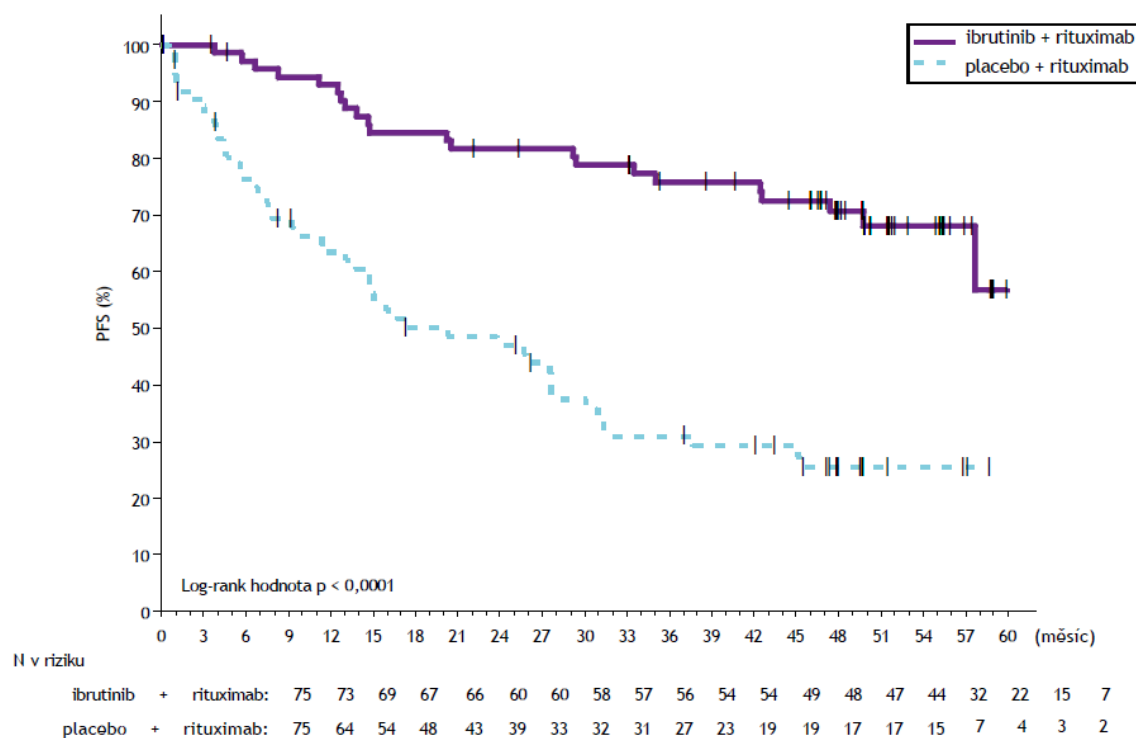
^b Odhady PFS ve 4 letech byly 70,6 % [95 % CI (58,1; 80,0)] ve skupině léčené přípravkem IMBRUVICA + R oproti 25,3 % [95 % CI (15,3; 36,6)] ve skupině léčené placebem + R.

^c p-hodnota související s výskytem odpovědi byla <0,0001.

^d Četnosti dosažení odpovědi byly 76 % oproti 41 % u dosud neléčených pacientů a 76 % oproti 22 % u dříve léčených pacientů ve skupinách léčených přípravkem IMBRUVICA + R oproti skupinám léčeným placebem + R.

^e Definováno jako zvýšení o ≥ 2 g/dl oproti výchozí hodnotě bez ohledu na výchozí hodnotu nebo jako zvýšení na >11 g/dl se zlepšením $\geq 0,5$ g/dl, pokud výchozí hodnota byla ≤ 11 g/dl.

Obrázek 14: Kaplanova-Meierova křivka pro PFS (populace ITT) ve studii PCYC-1127-CA (závěrečná analýza)



Studie PCYC-1127-CA měla separátní rameno s 31 pacientem s již léčenou WM, u kterých selhala předchozí léčba zahrnující rituximab a kteří dostávali přípravek IMBRUVICA v monoterapii. Medián věku byl 67 let (rozmezí 47 až 90 let). Osmdesát jedno procento pacientů mělo výchozí stav výkonnosti dle ECOG 0 nebo 1 a 19 % mělo výchozí výkonnostní stav dle ECOG 2. Medián počtu předchozích

terapií byl 4 (rozmezí 1 až 7 terapií). Dle hodnocení IRC s celkovou dobou sledování 61 měsíců byla četnost odpovědi pozorovaná ve studii PCYC-1127-CA v rameni s monoterapií 77 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR). Medián trvání odpovědi byl 33 měsíců (rozmezí 2,4 až 60,2+ měsíce). Celková četnost odpovědi dle IRC pozorovaná v rameni monoterapie byla 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR, 10 % MR). Medián trvání celkové odpovědi byl 39 měsíců (rozmezí od 2,07 do 60,2+ měsíce).

Pediatrická populace

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku IMBRUVICA u pediatrických a mladých dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-lymfocytů byly hodnoceny ve dvojdielné, multicentrické, otevřené studii fáze 3 (LYM3003) přípravku IMBRUVICA v kombinaci buď s režimem rituximab, ifosfamid, karboplatina, etoposid a dexamethason (RICE), nebo s režimem rituximab, vinkristin, ifosfamid, karboplatina, idarubicin a dexamethason (RVICI), jako základní terapií.

Část 1 studie (21 pacientů ve věku 3 až 17 let) hodnotila dávku, která se měla použít v části 2 (51 pacientů ve věku 3 až 19 let) (viz bod 5.2).

V části 2 byli pacienti randomizováni v poměru 2:1 buď do skupiny, které se podával přípravek IMBRUVICA v dávce 440 mg/m² denně (věk pod 12 let) nebo 329 mg/m² (věk 12 let a vyšší) se základní terapií, nebo základní terapie samotná do dokončení 3 cyklů terapie, transplantace, progresse onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Primární cílový parametr spočívající v superioritě přežití bez příhody (event-free survival - EFS) nebyl naplněn, což naznačuje, že přidání ibrutinibu k režimu RICE nebo RVICI neznamena žádný dodatečný přínos (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ibrutinib je po perorálním podání rychle absorbován s mediánem hodnoty T_{max} 1 až 2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost nalačno ($n = 8$) byla 2,9 % (90 %CI = 2,1 – 3,9) a dvojnásobná v případě kombinace s jídlem. Farmakokinetika ibrutinibu se významně neliší u pacientů s různými B-buněčnými malignitami. Expozice ibrutinibu se zvyšuje s dávkou až do 840 mg. Hodnota AUC v rovnovážném stavu pozorovaná u pacientů při dávce 560 mg činila 953 ± 705 ng h/ml (průměr $\pm$ směrodatná odchylka). Podání ibrutinibu v lačném stavu vedlo přibližně k 60 % expozici (AUC_{last}) v porovnání se stavem 30 minut před, 30 minut po (v sytém stavu) nebo 2 hodiny po snídani s vysokým obsahem tuků.

Rozpustnost ibrutinibu je závislá na pH, při vyšším pH je rozpustnost nižší. U zdravých jedinců, kterým byla podána jedna dávka 560 mg ibrutinibu nalačno po užívání omeprazolu v dávce 40 mg jedenkrát denně po dobu 5 dní, v porovnání se samotným ibrutinibem, byly geometrické střední poměry (90% CI) 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) a 38 % (26-53 %) jednotlivě pro AUC_{0-24} , AUC_{last} , a C_{max} .

Distribuce

Reverzibilní vazba ibrutinibu na lidské plazmatické proteiny *in vitro* činila 97,3 %, bez závislosti na koncentraci v rozmezí od 50 do 1 000 ng/ml. Zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu ($V_{d,ss}/F$) byl přibližně 10 000 l.

Metabolismus

Ibrutinib je primárně metabolizován enzymem CYP3A4 za vzniku dihydrodiolového metabolitu s inhibiční aktivitou vůči BTK přibližně 15krát nižší, než je aktivita ibrutinibu. Podíl CYP2D6 na metabolismu ibrutinibu je minimální.

Z tohoto důvodu nejsou nutná žádná bezpečnostní opatření u pacientů s různými genotypy CYP2D6.

Eliminace

Zdánlivá clearance (CL/F) je přibližně 1 000 l/h. Poločas ibrutinibu je 4 až 13 hodin.

Po jednorázovém perorálním podání radioaktivně značeného [¹⁴C]-ibrutinibu zdravým jedincům bylo přibližně 90 % radioaktivity vyloučeno do 168 hodin, přičemž většina (80 %) se vylučuje stolicí a < 10 % močí. Nezměněný ibrutinib tvořil přibližně 1 % radioaktivně značeného exkrementního produktu ve stolicí a v moči nebyl přítomen.

Zvláštní populace

Starší osoby

Populační farmakokinetika ukázala, že věk nemá významný vliv na clearance ibrutinibu z cirkulace.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje ukazují, že expozice ibrutinibu u dětí s relabujícím nebo refrakterním non-Hodgkinským lymfomem ze zralých B-buněk ve věku 12 let a starších léčených denní dávkou 329 mg/m² a u dětí ve věku 3 roky až méně než 12 let léčených denní dávkou 440 mg/m² byly obecně v rozmezí expozic pozorovaných u dospělých pacientů, jimž se podávala denní dávka 560 mg.

Pohlaví

Údaje z populační farmakokinetiky ukázaly, že pohlaví nemá významný vliv na clearance ibrutinibu z cirkulace.

Rasa

Nejsou k dispozici dostatečná data k vyhodnocení vlivu rasy na farmakokinetiku ibrutinibu.

Tělesná hmotnost

Údaje z populační farmakokinetiky ukazují, že tělesná hmotnost (rozsah: 41 až 146 kg; průměr [SD]): 83 [19 kg]) měla zanedbatelný vliv na clearance ibrutinibu.

Porucha funkce ledvin

Ibrutinib má minimální renální clearance; vylučování metabolitů močí činí < 10 % dávky. U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné specifické studie. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Ibrutinib je metabolizován v játrech. Byla provedena studie u neonkologických pacientů s poruchou funkce jater, kterým byla nalačno podána jednorázová dávka 140 mg léčivého přípravku. Vliv poruchy funkce jater se podstatně lišil mezi jednotlivci, ale v průměru bylo pozorováno 2,7násobné, 8,2násobné, respektive 9,8násobné zvýšení expozice (AUC_{last}) ibrutinibu u subjektů s lehkou (n = 6, Child-Pugh třída A), středně těžkou (n = 10, Child-Pugh třída B) a těžkou (n = 8, Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater. Volná frakce ibrutinibu se zvyšovala s mírou poruchy funkce a dosáhla hodnoty 3,0, 3,8, resp. 4,8 % u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater oproti 3,3 % v plazmě odpovídajících zdravých kontrol v rámci této studie. Odpovídající zvýšení expozice (AUC_{unbound, last}) nevázanému ibrutinibu u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater se odhaduje na 4,1násobek, 9,8násobek, resp. 13násobek původní hodnoty (viz bod 4.2).

Společné podání s transportními substráty/inhibitory

In vitro studie ukázaly, že ibrutinib není substrátem P-gp ani jiných významných transportérů vyjma OCT2. Dihydrodiolový metabolit a jiné metabolity jsou substráty P-gp. Ibrutinib je *in vitro* inhibitorem P-gp a BCRP (viz bod 4.5).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Níže uvedené nežádoucí účinky byly pozorovány ve studiích trvajících 13 týdnů u potkanů a psů. Bylo zjištěno, že ibrutinib vyvolává gastrointestinální účinky (měkká stolice/průjem a/nebo zánět) a lymfoidní deplece u potkanů a psů užívajících dávku, při které ještě nebyl pozorován škodlivý účinek (NOAEL), odpovídající 30 mg/kg/den u obou těchto zvířecích druhů. Na základě průměrné expozice (AUC) při klinické dávce 560 mg/den činil poměr AUC 2,6 resp. 21 při podání dávky NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) u samců a samic potkanů a 0,4 resp. 1,8 při podání dávky NOAEL u samců a samic psů. Nejnížší dávka s pozorovatelným negativním účinkem LOEL (Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/den) u psa odpovídala 3,6násobku (samci) resp. 2,3násobku (samice) klinické dávky. U potkanů byla pozorována středně těžká atrofie acinárních buněk pankreatu (považována za nežádoucí účinek) při dávkách ≥ 100 mg/kg u potkaních samců (2,6x AUC expozice), zatímco u samic nebyla tato atrofie pozorována při dávkách až do 300 mg/kg/den (21,3násobné rozpětí AUC expozice). U samic potkanů, kterým byla podána dávka ≥ 100 mg/kg/den (20,3násobné rozpětí AUC expozice), byl pozorován mírný úbytek trabekulární a kortikální kosti. Všechny gastrointestinální, lymfatické a kostní potíže se upravily po rekonvalescenci v délce 6-13 týdnů. Nález na pankreatu se částečně upravily po srovnatelné rekonvalescenční periodě.

Studie juvenilní toxicity nebyly provedeny.

Kancerogenita/genotoxicita

Ibrutinib nebyl kancerogenní v 6měsíční studii u transgenních (Tg.rasH2) myši v perorálních dávkách až 2 000 mg/kg/den s hranicí expozice odpovídající přibližně 23- (samci) až 37násobku (samice) AUC ibrutinibu u člověka při denní dávce 560 mg.

Ibrutinib neměl genotoxické vlastnosti při experimentech na bakteriích, savčích buňkách nebo myších.

Reprodukční toxicita

U březích samic potkanů byl ibrutinib v dávce 80 mg/kg/den spojen se zvýšeným výskytem postimplantačních ztrát, viscerálních malformací (na úrovni srdce a velkých cév) a změn na skeletu při expozici odpovídající 14násobku AUC u pacientů s denní dávkou 560 mg. Při dávce ≥ 40 mg/kg/den byl ibrutinib spojen se sníženou fetální tělesnou hmotností (poměr AUC $\geq 5,6$ v porovnání s denní dávkou 560 mg u pacientů). Prahová dávka bez nežádoucích účinků (NOAEL) pro plod tak činila 10 mg/kg/den (přibližně 1,3násobek AUC ibrutinibu při dávce 560 mg denně (viz bod 4.6).

U březích králíků byl ibrutinib v dávce 15 mg/kg/den nebo vyšší spojován se skeletálními malformacemi (fúze sterny) a ibrutinib v dávce 45 mg/kg/den byl spojován se zvýšenou postimplantační ztrátou. Ibrutinib v dávce 15 mg/kg/den způsobil malformace u králíků (přibližně 2násobek AUC ibrutinibu u pacientů s MCL s denní dávkou 560 mg a 2,8násobek expozice u pacientů s CLL nebo WM užívající ibrutinib v denní dávce 420 mg). Prahová dávka bez nežádoucích účinků (NOAEL) pro plod tak činila 5 mg/kg/den (přibližně 0,7násobek AUC ibrutinibu při dávce 560 mg denně) (viz bod 4.6).

Fertilita

Nebyly pozorovány žádné účinky na fertilitu nebo reprodukční schopnost samců nebo samic potkanů při maximálních testovaných dávkách 100 mg/kg/den (HED 16 mg/kg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Sodná sůl kroskarmelózy
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát
Mikrokrystalická celulóza
Povidon
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Potahová vrstva

IMBRUVICA 140 mg potahované tablety a IMBRUVICA 420 mg potahované tablety

Makrogol
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Černý oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

IMBRUVICA 280 mg potahované tablety

Makrogol
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Černý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)

IMBRUVICA 560 mg potahované tablety

Makrogol
Polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Dva blistry z polyvinylchloridu (PVC) laminovaného polychlortrifluoretylenem (PCTFE)/hliníku se 7 potahovanými tabletami, každý v jednom papírovém pouzdře. Jedna krabička obsahuje 2 pouzdra (28 potahovaných tablet).

Dva blistry z polyvinylchloridu (PVC) laminovaného polychlortrifluoretylenem (PCTFE)/hliníku s 5 potahovanými tabletami, každý v jednom papírovém pouzdře. Jedna krabička obsahuje 3 pouzdra (30 potahovaných tablet).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

IMBRUVICA 140 mg potahované tablety

EU/1/14/945/007 – 28 tablet (2 pouzdra po 14)

EU/1/14/945/008 – 30 tablet (3 pouzdra po 10)

IMBRUVICA 280 mg potahované tablety

EU/1/14/945/009 – 28 tablet (2 pouzdra po 14)

EU/1/14/945/010 – 30 tablet (3 pouzdra po 10)

IMBRUVICA 420 mg potahované tablety

EU/1/14/945/011 – 28 tablet (2 pouzdra po 14)

EU/1/14/945/005 – 30 tablet (3 pouzdra po 10)

IMBRUVICA 560 mg potahované tablety

EU/1/14/945/012 – 28 tablet (2 pouzdra po 14)

EU/1/14/945/006 – 30 tablet (3 pouzdra po 10)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. října 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.