|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | DT-IBR (L011047) |
| **МНН:** | Ибрутиниб |
| **Торговое название** | ИБРУТИНИБ |
| **Лекарственная форма:** | Капсулы |
| **Показание:** | Мантийноклеточная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфома маргинальной зоны, хроническая реакция «трансплантат против хозяина» |
| **Идентификационный номер протокола исследования:** | CL011047153 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | 10 января 2023 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 15 декабря 2022 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | Никольская Мария Викторовна,  Руководитель отдела медицинской документации Департамента доклинической и клинической разработки МД АО «Р-Фарм»  Адрес: Ленинский проспект, д.111, к.1, Москва 119421, Российская Федерация  Тел.: +7 (495) 956-79-37,  моб.: +7 (921) 327-35-73.  Эл. почта: mv.[nikolskaya@rpharm.ru](mailto:nikolskaya@rpharm.ru) |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc124182456)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 5](#_Toc124182457)

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6](#_Toc124182458)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 8](#_Toc124182459)

[РЕЗЮМЕ 9](#_Toc124182460)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc124182461)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc124182462)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc124182463)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc124182464)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc124182465)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc124182466)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc124182467)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc124182468)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc124182469)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 13](#_Toc124182470)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 16](#_Toc124182471)

[1.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc124182472)

[Список литературы 18](#_Toc124182473)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 19](#_Toc124182474)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 19](#_Toc124182475)

[2.1.1. Химическая формула 19](#_Toc124182476)

[2.1.2. Структурная формула 19](#_Toc124182477)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc124182478)

[2.2. Лекарственная форма 20](#_Toc124182479)

[2.2.1. Название лекарственной формы 20](#_Toc124182480)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 20](#_Toc124182481)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 20](#_Toc124182482)

[2.2.4 Форма выпуска 24](#_Toc124182483)

[2.3 Правила хранения и обращения 24](#_Toc124182484)

[2.3.1 Условия хранения и транспортировки 24](#_Toc124182485)

[2.3.2. Срок годности 24](#_Toc124182486)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 24](#_Toc124182487)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 25](#_Toc124182488)

[Введение и резюме 25](#_Toc124182489)

[3.1 Доклиническая фармакология 26](#_Toc124182490)

[3.1.1. Механизм действия 26](#_Toc124182491)

[3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro* 28](#_Toc124182492)

[3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo* 29](#_Toc124182493)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 30](#_Toc124182494)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 30](#_Toc124182495)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 33](#_Toc124182496)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 33](#_Toc124182497)

[3.2.1. Всасывание 34](#_Toc124182498)

[3.2.2. Распределение 34](#_Toc124182499)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 34](#_Toc124182500)

[3.2.4. Метаболизм 35](#_Toc124182501)

[3.2.5. Выведение 36](#_Toc124182502)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 37](#_Toc124182503)

[3.3. Токсикологические исследования 37](#_Toc124182504)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 37](#_Toc124182505)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 39](#_Toc124182506)

[3.3.3. Генотоксичность 46](#_Toc124182507)

[3.3.4. Канцерогенность 47](#_Toc124182508)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 47](#_Toc124182509)

[3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность 47](#_Toc124182510)

[3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность 49](#_Toc124182511)

[3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие 50](#_Toc124182512)

[3.3.5.4. Ювенильная токсичность 50](#_Toc124182513)

[3.3.6. Местная переносимость 50](#_Toc124182514)

[3.3.7. Токсикокинетика 50](#_Toc124182515)

[3.3.8. Прочие исследования 53](#_Toc124182516)

[3.3.8.1. Фототоксичность 53](#_Toc124182517)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 53](#_Toc124182518)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 53](#_Toc124182519)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 54](#_Toc124182520)

[Список литературы 54](#_Toc124182521)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 55](#_Toc124182522)

[Введение и резюме 55](#_Toc124182523)

[4.1. Фармакокинетика у человека 57](#_Toc124182524)

[4.1.1. Всасывание 57](#_Toc124182525)

[4.1.2. Распределение 58](#_Toc124182526)

[4.1.3. Метаболизм 58](#_Toc124182527)

[4.1.4. Выведение 59](#_Toc124182528)

[4.1.5. Линейность фармакокинетики 59](#_Toc124182529)

[4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов 59](#_Toc124182530)

[4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы 59](#_Toc124182531)

[4.1.6.2. Почечная недостаточность 59](#_Toc124182532)

[4.1.6.3. Печеночная недостаточность 59](#_Toc124182533)

[4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 60](#_Toc124182534)

[4.2. Фармакодинамика у человека 61](#_Toc124182535)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 61](#_Toc124182536)

[4.3. Безопасность и эффективность 62](#_Toc124182537)

[4.3.1. Клиническая эффективность 62](#_Toc124182538)

[4.3.1.1. Мантийноклеточная лимфома 63](#_Toc124182539)

[4.3.1.2. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов 65](#_Toc124182540)

[4.3.2. Клиническая безопасность 77](#_Toc124182541)

[4.3.3. Пострегистрационный опыт применения 91](#_Toc124182542)

[Список литературы 91](#_Toc124182543)

[5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ 94](#_Toc124182544)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 94](#_Toc124182545)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 94](#_Toc124182546)

[5.3. Инструкции для исследователя 99](#_Toc124182547)

[5.3.1. Показания к применению 99](#_Toc124182548)

[5.3.2. Противопоказания 99](#_Toc124182549)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 100](#_Toc124182550)

[5.3.4. Способ применения и дозы 101](#_Toc124182551)

[5.3.5. Побочное действие 103](#_Toc124182552)

[5.3.6. Передозировка 106](#_Toc124182553)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 107](#_Toc124182554)

[5.3.8. Особые указания 110](#_Toc124182555)

[5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами 112](#_Toc124182556)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 113](#_Toc124182557)

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от 10 января 2023 г. Брошюры исследователя по препарату DT-IBR (МНН: ибрутиниб), капсулы, 140 мг (производитель: АО «ОРТАТ», Россия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Имбрувика® (МНН: ибрутиниб), капсулы, 140 мг (производитель: Каталент СТС ЛЛС, США / Силаг АГ, Швейцария; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

Заявляемые показания:

* Мантийноклеточная лимфома

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой.

* Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов.

* Макроглобулинемия Вальденстрема

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

* Лимфома маргинальной зоны

Ибрутиниб показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-СD20- направленной терапии.

* Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Ибрутиниб показан для лечения пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| АД | Артериальное давление |
| АЛТ | Аланинаминотрасфераза |
| АСТ | Аспартатаминотрансфераза |
| БАК | Биохимический анализ крови |
| БПВ/PFS | беспрогрессивная выживаемость |
| БТК/BTK | Тирозинкиназа Брутона |
| ВГС | Вирус гепатита С |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ | Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии |
| ВЭЖХ-МС/МС | Высокоэффективная жидкостная хроматография – масс-спектрометрия |
| ГГТ | гамма-глютамилтранспептидаза |
| ДПД | Длительность потенциала действия |
| ЖА | Желудочковая аритмия |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ЛC | Лекарственное средство |
| ЛЖ | Левый желудочек |
| ЛКМ | Лимфома из клеток мантии |
| ЛМЗ | лимфома маргинальной зоны |
| ЛМЛ | лимфома из малых лимфоцитов |
| МВ | Макроглобулинемия Вальденстрема |
| ММ | множественная миелома |
| НАДФ | никотинамидадениндинуклеотидфосфат |
| НМГ | низкомолекулярные гепарины |
| НПВП | нестероидные противовоспалительные препараты |
| НЯ | нежелательные явления |
| ПМТ | прибавка массы тела |
| ПХТ | Полихимиотерапия |
| РТПХ | Реакция «трансплантат против хозяина» |
| СYР | цитохром Р450 |
| СГ | Спонтанная гипертензия |
| СНО | клетки китайского хомяка |
| СОД | суммарная доза облучения |
| Тmax | время достижения максимальной концентрации |
| ТКБ/ BTK | тирозинкиназа Брутона |
| ТСКК | трансплантация стволовых клеток |
| ФЖ | Фибрилляция желудочков |
| ФП | фибрилляция предсердий |
| ХЛЛ | хронический лимфоцитарный лейкоз |
| ЦНС | Центральная нервная система |
| ЧОО | частота общего ответа |
| AUC | площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» |
| AUC0-∞ | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», рассчитанная от нуля до бесконечности |
| AUC0-t | Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» от нуля до последнего отбора крови, при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения |
| BCR | рецепторы В-клеток |
| BCRP | белок сопротивления раку молочной железы |
| BR | ритуксимаб |
| CaMKII | Кальмодулин-зависимая протеинкиназа II |
| CD (SD) | Крысы линии Sprague–Dawley |
| Cys | цистеин |
| Cmax | Максимальная концентрация препарата в плазме крови |
| CV | Сoefficient of variation, коэффициент вариации |
| DAT | Переносчик дофамина |
| F | самки |
| FDA | Food and Drug Administration, управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов |
| GCP | Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика |
| GLP | Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика |
| GP | Гликопротеин (glycoprotein) |
| HED | человеческая эквивалентная доза |
| HEK293 | Клеточная линия, полученная из эмбриональных почек человека |
| hERG | Ген специфических калиевых каналов сердца (human Ether-a-go-go Related Gene) |
| IC50 | Концентрация полумаксимального ингибирования |
| Ig | иммуноглобулин |
| IGF1 | Инсулиноподобный фактор роста 1 |
| M | самцы |
| NOAEL | максимальная доза препарата, не приводящая к развитию наблюдаемых нежелательных эффектов (No Adverse Event Level) |
| NRVM | Миоциты желудочков новорожденных крыс |
| OS | общая выживаемость |
| T1/2 | период полувыведения |
| TLR | Toll-подобные рецепторы |
| Vd | объем распределения |
| Vd,ss/F | кажущийся объем распределения в равновесном состоянии |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от 10-янв-2023 г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона и применяется для лечения опухолевых заболеваний крови. Первый препарат ибрутиниба был зарегистрирован в РФ в 2015 году.

При изучении острой токсичности у мышей при пероральном введении максимальная несмертельная доза составляла 2000 мг/кг. У крыс, получавших препарат перорально, максимальная несмертельная доза составляла 400 мг/кг у самок и 1000 мг/кг у самцов. Исследования продолжительностью до 13 недель проводились на крысах SD и гончих собаках. Желудочно-кишечная токсичность наблюдалась во всех исследованиях токсичности повторных доз с клиническими коррелятами аномальных выделений у обоих видов. Воспаление желудочно-кишечного тракта, изъязвление и/или кровотечение наблюдались у крыс и собак. Лимфоидное истощение наблюдалось в селезенке, тимусе, лимфатических узлах и пейеровых бляшках у крыс и собак, получавших ≥ 60 мг/кг/день. Воспаление, некроз и атрофия плоского эпителия кожи наблюдались у крыс, получавших ибрутиниб в дозе ≥ 150 мг/кг/сут (относительная экспозиция ≥ 20). Эти эффекты были минимальными по степени тяжести и обычно исчезали после периода восстановления. Цитоплазматическая вакуолизация в гипофизе чаще наблюдалась у самцов крыс, получавших 30-300 мг/кг/день в течение 13 недель (относительное воздействие ≥ 2,6). Частота уменьшилась после шестинедельного выздоровления, а тяжесть осталась минимальной.

Не выявлено генотоксического или канцерогенного потенциала ибрутиниба. Отмечен тератогенный эффект и влияние на фертильность.

В клинической практике ибрутиниб применяется для лечения мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, хронической реакции «трансплантат против хозяина». Проводилось несколько многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность препарата по указанным показаниям.

RESONATE™ (PCYC-1112) - многоцентровое, международное, рандомизированное исследование по использованию ибрутиниба в качестве монотерапии (перорально) по сравнению с офатумумабом (внутривенно) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой (n=391). Результаты исследования показали, что в течение 9,4 месяцев, монотерапия имбрутинибом существенно улучшила медиану выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость и частоту общего ответа в данной группе сложно излечимых пациентов.

Исследование HELIOS — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование 3 фазы, проводимое в 21 стране, в ходе которого оценивали безопасность и эффективность препарата «ибрутиниб» в сочетании с BR (ритуксимаб) у 578 пациентов с рецидивирующим или рефракторным ХЛЛ/ЛМЛ, которые получили ранее, как минимум, один курс терапии.  
За период последующего наблюдения продолжительностью 17 месяцев выживаемость без прогрессирования, по оценке ННК, была более длительной при применении препарата «ибрутиниб» + BR по сравнению с плацебо + BR (медиана не была достигнута по сравнению с 13,3 месяцами: ОР: 0,203, ДИ 95%: 0,150-0,276, P<0,0001).

Исследование iNNOVATE - это многоцентровое открытое субисследование у взрослых в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной макроглобулинемией Вальденстрема, рефрактерной к ритуксимабу и требующей лечения. Пациенты получали пероральный ибрутиниб в дозе 420 мг 1 раз в сутки до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 18,1 месяца (межквартальный интервал 17,5–18,9) доля пациентов с общим ответом составила 28 [90%] из 31 (22 [71%] пациентов имели большой ответ), расчетная 18-месячная выживаемость без прогрессирования составила 86% (95% ДИ 66–94), а расчетная 18-месячная общая выживаемость составила 97% (95% ДИ 79–100). Медиана гемоглобина на исходном уровне 10,3 г/дл (межквартильный интервал 9,3–11,7) увеличилась до 11,4 г/дл (10,9–12,4) после 4 недель лечения ибрутинибом и достигла 12,7 г/дл. dL (11,8–13,4) на 49-й неделе. О клинически значимом улучшении по сравнению с исходным уровнем по шкале FACT-An, шкале подшкалы анемии и EQ-5D-5L сообщалось во время всех визитов после исходного уровня.

В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы PCYC-1121 (NCT01980628) оценивали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Результаты исследования II фазы PCYC-1121 применения ибрутиниба у ранее леченных пациентов с ЛМЗ продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов со всеми подтипами ЛМЗ (экстранодальной лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, нодальной и ЛМЗ селезенки).

В фазе 1b / 2 открытого исследования (PCYC-1129) с участием 42 пациентов с хронической реакцией “трансплант против хозина”, которые были стероидозависимыми или рефрактерными, была продемонстрирована активность и безопасность ибрутиниба, однократного ежедневного ингибитора тирозинкиназы Брутона.  После медианы наблюдения в 26 месяцев (диапазон от .53 до 36,7 месяцев) наилучшая общая частота ответа во всей пролеченной популяции составила 69% (29 из 42), при этом 13 пациентов (31%) достигли полного ответа, а 16 пациентов (38%) - частичного ответа.

Ибрутиниб при пероральном применении в дозе 420 мг 1 раз в сутки имел приемлемый профиль переносимости при монотерапии или в комбинации с бендамустином плюс ритуксимаб у пациентов с ранее нелеченым или рецидивирующим/рефрактерным лейкозом или лимфомой.

В объединенном анализе исследований III фаз и 1 несравнительного исследования у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (n = 1278) нежелательные реакции, которые возникали наиболее часто (частота ≥20%) при применении схем ибрутиниба (n = 668), включали гематологические (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, кровоподтеки, кровотечение) и негематологические (диарея, мышечно-скелетная боль, тошнота, сыпь, утомляемость, пирексия) явления. Терапия ибрутинибом была прекращена у 4-10% пациентов из-за побочных реакций (включая нейтропению, сыпь, кровотечение, пневмонию и ФП), и около 6% пациентов уменьшили дозу препарата из-за побочных реакций.

DT-IBR, капсулы 140 мг, - воспроизведенный препарат ибрутиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату ибрутиниба Имбрувика® (владелец РУ - ООО «Джонсон & Джонсон», Россия). Для доказательства эквивалентности препарата DT-IBR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Имбрувика® (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 140 мг (в трех модельных средах: буферный раствор с pH 1,2, айетатный буферный раствор с pH 4,5 и фосфатный буферный раствор с pH 6,8, а также в среде по НД (3 % раствор полисорбата 20 в 0,05 М фосфатном буферном растворе рН 6,8). Согласно полученным данным, кинетика растворения DT-IBR эквивалентна кинетике растворения референтного препарата Имбрувика®, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств обоих препаратов.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ибрутиниба позволит снизить цену современной терапии мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, хронической реакции «трансплантат против хозяина» и повысить доступность терапии перечисленных заболеваний.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]пиперидин-1-ил]проп-2-ен-1-он, [C25H24N6O2](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=C25H24N6O2)

## 1.2. Международное непатентованное название

Ибрутиниб.

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – ИБРУТИНИБ

Внутреннее название продукта - DT-IBR

Внутренний код продукта - L011047.

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество - ибрутиниб.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы.

## 1.6. Код по АТХ

L01XE27

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

В клинической практике ибрутиниб применяется для лечения мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, хронической реакции «трансплантат против хозяина».

Хронический лимфоцитарный лейкоз относится к В-клеточным лимфопролиферативным заболеваниям с накоплением клоновых лимфоцитов (CD5+, CD19+, CD23+) в крови, в костном мозге, лимфатической системе, печени и селезенке, и неуклонно прогрессирующим течением. При неактивной фазе болезни (стадии 0-II по Rai и A по Binet) можно ограничиться только наблюдением за больным. Переход заболевания в активную фазу с нарастанием абсолютного лимфоцитоза по данным анализов крови и иммунофенотипической характеристике лимфоцитов обозначает показание для назначения цитостатического лечения [1].

ХЛЛ – самый частый вид лейкоза у взрослых. В европейских странах заболеваемость им составляет 5 случаев на 100 тыс. человек в год. Заболеваемость увеличивается с возрастом. У лиц старше 70 лет она составляет более 20 случаев на 100 тыс. человек в год. Медиана возраста на момент установления диагноза в европейских странах – 69 лет [3]. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже: в 2017 г. заболеваемость составила 2,95 случая на 100 тыс. человек, медиана возраста на момент установления диагноза – 68 лет [3].

Лимфома из клеток мантии (ЛКМ) – В-клеточная лимфома, характеризующаяся нодулярным, мантийным, диффузным типами роста или их сочетаниями. Распространенность заболевания составляет около 6% от числа лимфатических опухолей. В Западной Европе и Скандинавии ее частота составляет 1/200 000 населения. Болеют преимущественно пожилые мужчины (медиана заболеваемости 65-75 лет, М:Ж – 2-4:1) [4].

Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют собой группу злокачественных В-клеточных новообразований, происходящих из В-лимфоцитов, которые в норме встречаются в маргинальной зоне лимфоидных фолликулов лимфатических узлов (л/у), селезенки и лимфатических тканей. Согласно современным представлениям, основным этиологическим фактором ЛМЗ является хроническая иммунная стимуляция (инфекция, аутоиммунные заболевания). Существует доказанная связь между инфицированностью *Helicobacter pylori* и MALT-лимфомой желудка, *Borrelia burgdorferi* и ЛМЗ кожи, *Chlamydophila psittaci* и ЛМЗ орбиты, *Campylobacter jejuni* и иммунопролиферативным заболеванием тонкой кишки, вирусом гепатита С и ЛМЗ селезенки, а также MALT-лимфомами других локализаций. Частота лимфом маргинальной зоны составляет 6,7%. Однако она неодинакова в различных регионах земного шара: например, в Японии - 11,5%, а в Великобритании - 6%. Наиболее распространены ЛМЗ слизистых (MALT-лимфомы) – составляют до 50-70% всех ЛМЗ [9].

Макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) - В-клеточная лимфоплазмоцитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина М (IgM). В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмоцитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни [5].

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) представляет собой сложный иммунопатофизиологический процесс и является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений после алло-ТГСК. При этом острая РТПХ является в первую очередь аллоиммунным процессом, имеет характерные клинические признаки, как правило, встречающиеся на ранних сроках после ТГСК. Хроническая же РТПХ – осложнение более позднего периода, представляющее собой, согласно основной гипотезе, мультисистемное алло/аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов [6].

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

Хронический лимфоцитарный лейкоз: за последнее время в клиническую практику было внедрено достаточно много противоопухолевых препаратов. В сравнительных исследованиях была показана большая эффективность флударабина по сравнению с хлорбутином. В то же время, флударабин в сочетании с циклофосфамидом (FC) давали лучший клинический результат, чем монотерапия флударабином. Одним из первых иммунотерапевтических препаратов, применяемых при ХЛЛ, был алемтузумаб. Это человеческое моноклональное антитело к антигену CD52, который экспрессирован на мембране зрелых и опухолевых Т- и В-лимфоцитов и других клетках. Клинический эффект препарата связан с иммунологически опосредованным лизисом опухолевых В-лимфоцитов, который иницируется реакциями антигензависимой клеточной цитотоксичности и комплементзависимой цитотоксичности.

Основным методом лечения является медикаментозная терапия, при этом выбор препарата зависит как от возраста и коморбидности, так и от наличия мутаций. При терапии 1-й линии применяется инбрутиниб как в виде монотерапии, так и в комбинации с ритуксимабом [3].

ЛКМ: лечебная тактика ЛКМ сформирована на основании результатов рандомизированных клинических исследований и определяется распространенностью (стадией) заболевания, морфологическим вариантом/пролиферативной фракцией опухоли, возрастом и возможностью проведения высокодозной индукционной ПХТ/консолидации аутологичной ТСКК. Учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов ЛКМ, разработанные интенсивные режимы лечения (R-HyperCVAD/R-HMA, DAEPOCH-R) подразумевают меньшую кардиотоксичность (инфузионное введение антрациклинов) и возможность снижения доз основных препаратов в соответствии с выявляемой гематологической, печеночной или почечной токсичностью. Особенностями терапии первой линии опухоли является стандартная высокодозная консолидация у пациентов моложе 65 лет, достигших ремиссии. Такое лечение достоверно улучшает ОВ и БРВ больных, кроме пациентов с выcоким MIPI и бластоидным вариантом. Противорецидивная терапия определяется продолжительностью ремиссии и, учитывая химиорезистентность, может включать новые препараты направленного действия. В клинических исследованиях показана эффективность бортезомиба, темсиролимуса, эверолимуса, талидомида, леналидомида, и ибрутиниба. Аутологичная ТСКК может рассматриваться в качестве консолидации второй линии терапии при химиочувствительном рецидиве после длительной (>4-5 лет) ремиссии у пациента моложе 65 лет. Аллогенная ТСКК является единственным методом, позволяющим достичь излечения от ЛКМ. Возможность ее проведения определяется химиочувствительностью опухоли, возрастом и коморбидностью пациента и наличием совместимого сиблинга или неродственного донора [4].

ЛМЗ:

Лечение пациентов c ранними (IE1, IЕ2, IIЕ) стадиями MALT-лимфомы желудка: Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, рекомендовано проведение эрадикационной терапии *H. pylori* в соответствии с клиническими рекомендациями по язвенной болезни у взрослых пациентов.

Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка с выявленной t (11;8), инфицированным *H. Pylori*, после завершения эрадикационной терапии *H. pylori*, независимо от ее эффективности, рекомендовано назначение монотерапии ритуксимабом или лучевой терапии.

Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, при морфологически доказанной регрессии лимфомы и эрадикации *H. pylori* через 3 месяца эрадикационной терапии рекомендовано динамическое наблюдение.

Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, при сохранении инфицированности *H. pylori* через 3 месяца эрадикационной терапии рекомендована антихеликобактерная терапия 2 линии до полной эрадикации инфекции (в соответствии с профильными рекомендациями по лечению язвенной болезни желудка), а при отсутствии регрессии опухли – дополнительно ЛТ на фоне антихеликобактерной терапии.

Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, инфицированным *H. Pylori*, при эрадикации *H. Pylori,* но сохранении лимфомы без клинических симптомов, рекомендована выжидательная тактика с регулярным эндоскопическим мониторингом.

Пациентам верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, у которых *H. Pylori* и антитела к нему не обнаружены, рекомендована лучевая терапия.

Пациентам верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка, у которых *H. Pylori* и антитела к нему не обнаружены, при наличии противопоказаний или невозможности проведения ЛТ рекомендована монотерапия ритуксимабом.

Пациентам с верифицированными ранними стадиями MALT-лимфомы желудка при изъязвленной кровоточащей опухоли рекомендовано хирургическое лечение с послеоперационной лучевой терапией. 30 Гр.

Пациентам с MALT-лимфомами других локализаций рекомендовано начало специфической терапии.

Пациентам с ранними стадиями MALT-лимфомы других локализаций при наличии показаний к началу терапии рекомендована ЛТ на вовлеченные области СОД 30-36 Гр.

Пациентам с ранними стадиями MALT-лимфомы других локализаций при наличии показаний к началу терапии и при наличии противопоказаний или невозможности проведения ЛТ рекомендована монотерапия ритуксимабом.

Полностью обследованным пациентам с солитарным очагом MALT-лимфомы в одном из таких органов, как легкие, молочная железа, щитовидная железа, толстая кишка рекомендована консультация врача-хирурга и, при наличии возможности, хирургическое удаление опухоли.

Пациентам с верифицированными раcпространенными стадиями MALTлимфомы других локализаций рекомендовано проведение иммунохимиотерапии в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий ФЛ I-II цитологического типа или локальная ЛТ только на пораженную опухолью часть органа, РОД 2 Гр, СОД 20-40 Гр (в зависимости от переносимости лечения пациентом).

Пациентам с верифицированными раcпространенными стадиями MALTлимфомы рекомендовано начало специфической терапии.

Пациентам с верифицированными раcпространенными стадиями MALTлимфомы с показаниями к началу терапии рекомендовано проведение иммунохимиотерапии в соответствии с рекомендациями для распространенных стадий ФЛ I-II цитологического типа.

Пациентам с MALT-лимфомой, у которых иммуногистохимически выделяется крупноклеточный компонент, независимо от стадии заболевания рекомендовано проведение иммунохимиотерапии в соответствии с рекомендациями для диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы [9].

МВ: стратегия лечения определяется на этапе установления диагноза. Выбор программы лечения зависит от возраста пациента, особенностей течения МВ, а именно - наличия цитопений, необходимости более быстрой редукции опухоли, сопутствующих заболеваний. Основными подходами является применение химиотерапии, либо таргетного лечения. В настоящее время ибрутиниб в дозе 420мг/сутки также рекомендован к использованию в первой линии терапии у пациентов с МВ, которым невозможно проведение химиотерапии [5].

Основные меры профилактики хронической РТПХ направлены на борьбу с агрессией донорских Т-клеток. Наилучшей мерой при этом является максимальная гистосовместимость донора и реципиента. Также применяется метод деплеции Т-клеток – удаление их из трансплантата (число Т-клеток не должно превышать 5 × 104 клеток/кг массы тела реципиента, что однако может повысить риск отторжения трансплантата), введение таких препаратов, как антитимоцитарный глобулин (АТГ) или моноклональных антител, различных иммуносупрессивных препаратов и их комбинаций (ингибиторы кальциневрина, преднизолон, циклофосфамид на 3-й и 4-й дни после ТГСК). Блокада пролиферации Т-клеток достигается назначением метотрексата и микофенолата мофетила (ММФ). Учитывая вклад В-клеток в патогенез хронической РТПХ, эффективным методом профилактики представляется введение ритуксимаба. Методы профилактики определяются в каждом случае индивидуально в зависимости от характеристик донора и реципиента. В обновленных рекомендациях экспертов EBMT (European Society of Blood and Marrow Transplantation) указано обоснование назначения в качестве профилактики РТПХ ингибиторов кальциневрина, ММФ, метотрексата [7]. Согласно рекомендациям EBMT, 1-й линией терапии хронической РТПХ является назначение глюкокортикостероидов (ГКС). Ибрутиниб в лечении РТПХ также рекомендуется в качестве препарата второй линии [8].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

Появление таргетных препаратов (ибрутиниб, иделалисиб, венетоклакс и целый ряд других) открывает новую страницу в лечении пацинетов с опухолевыми заболеваниями крови. Таргетным препаратам не свойственны типичные осложнения химиотерапии. В частности, миелотоксичность и инфекции не являются ключевой проблемой [2].

Наиболее часто используемым таргетным препаратом для лечения ХЛЛ в отечественной практике является ибрутиниб. Он представляет собой ингибитор тирозинкиназы Брутона (БТК), блокирующий сигнальные пути В-клеточного рецептора опухолевой клетки. В настоящее время сформулированы показания для его использования в качестве препарата 1 линии, а также для лечения рецидивов/рефрактерного (р/р) ХЛЛ [1]. В терапии ЛКМ и МВ ибрутиниб также относится к препаратам первой линии.

Проводилось несколько многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность препарата по указанным показаниям.

RESONATE™ (PCYC-1112) - многоцентровое, международное, рандомизированное исследование по использованию ибрутиниба в качестве монотерапии (перорально) по сравнению с офатумумабом (внутривенно) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой (n=391). Результаты исследования показали, что в течение 9,4 месяцев, монотерапия имбрутинибом существенно улучшила медиану выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость и частоту общего ответа в данной группе сложно излечимых пациентов.

Исследование HELIOS — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование 3 фазы, проводимое в 21 стране, в ходе которого оценивали безопасность и эффективность препарата «ибрутиниб» в сочетании с BR (ритуксимаб) у 578 пациентов с рецидивирующим или рефракторным ХЛЛ/ЛМЛ, которые получили ранее, как минимум, один курс терапии. За период последующего наблюдения продолжительностью 17 месяцев выживаемость без прогрессирования, по оценке ННК, была более длительной при применении препарата «ибрутиниб» + BR по сравнению с плацебо + BR (медиана не была достигнута по сравнению с 13,3 месяцами: ОР: 0,203, ДИ 95%: 0,150-0,276, P<0,0001).

Исследование iNNOVATE - это многоцентровое открытое субисследование у взрослых в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной макроглобулинемией Вальденстрема, рефрактерной к ритуксимабу и требующей лечения. Пациенты получали пероральный ибрутиниб в дозе 420 мг 1 раз в сутки до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 18,1 месяца (межквартальный интервал 17,5–18,9) доля пациентов с общим ответом составила 28 [90%] из 31 (22 [71%] пациентов имели большой ответ), расчетная 18-месячная выживаемость без прогрессирования составила 86% (95% ДИ 66–94), а расчетная 18-месячная общая выживаемость составила 97% (95% ДИ 79–100). Медиана гемоглобина на исходном уровне 10,3 г/дл (межквартильный интервал 9,3–11,7) увеличилась до 11,4 г/дл (10,9–12,4) после 4 недель лечения ибрутинибом и достигла 12,7 г/дл. dL (11,8–13,4) на 49-й неделе. О клинически значимом улучшении по сравнению с исходным уровнем по шкале FACT-An, шкале подшкалы анемии и EQ-5D-5L сообщалось во время всех визитов после исходного уровня.

В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы PCYC-1121 (NCT01980628) оценивали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Результаты исследования II фазы PCYC-1121 применения ибрутиниба у ранее леченных пациентов с ЛМЗ продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов со всеми подтипами ЛМЗ (экстранодальной лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, нодальной и ЛМЗ селезенки).

В фазе 1b / 2 открытого исследования (PCYC-1129) с участием 42 пациентов с хронической реакцией “трансплант против хозина”, которые были стероидозависимыми или рефрактерными, была продемонстрирована активность и безопасность ибрутиниба, однократного ежедневного ингибитора тирозинкиназы Брутона. После медианы наблюдения в 26 месяцев (диапазон от .53 до 36,7 месяцев) наилучшая общая частота ответа во всей пролеченной популяции составила 69% (29 из 42), при этом 13 пациентов (31%) достигли полного ответа, а 16 пациентов (38%) - частичного ответа.

Ибрутиниб при пероральном применении в дозе 420 мг 1 раз в сутки имел приемлемый профиль переносимости при монотерапии или в комбинации с бендамустином плюс ритуксимаб у пациентов с ранее нелеченым или рецидивирующим/рефрактерным лейкозом или лимфомой.

В объединенном анализе исследований III фаз и 1 несравнительного исследования у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (n = 1278) нежелательные реакции, которые возникали наиболее часто (частота ≥20%) при применении схем ибрутиниба (n = 668), включали гематологические (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, кровоподтеки, кровотечение) и негематологические (диарея, мышечно-скелетная боль, тошнота, сыпь, утомляемость, пирексия) явления. Терапия ибрутинибом была прекращена у 4-10% пациентов из-за побочных реакций (включая нейтропению, сыпь, кровотечение, пневмонию и ФП), и около 6% пациентов уменьшили дозу препарата из-за побочных реакций.

DT-IBR, капсулы 140 мг, - воспроизведенный препарат ибрутиниба, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», по заказу АО «Р-Фарм». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, лекарственной форме и дозировке референтному препарату ибрутиниба Имбрувика® (владелец РУ - ООО «Джонсон & Джонсон», Россия). Результаты теста сравнительной кинетики растворения, проведенного в нескольких средах с использованием DT-IBR в дозировке 140 мг в сравнении с референтным препаратом Имбрувика® в дозировке 140 мг, продемонстрировали эквивалентную кинетику растворения препаратов, что позволяет предполагать также эквивалентность фармакологических свойств препаратов. В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата DT-IBR, капсулы, 140 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Имбрувика®, капсулы, 140 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата ибрутиниба позволит снизить цену современной терапии мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, хронической реакции «трансплантат против хозяина» и повысить доступность терапии перечисленных заболеваний.

## Ожидаемые показания к применению

* Мантийноклеточная лимфома

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой.

* Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов.

* Макроглобулинемия Вальденстрема

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

* Лимфома маргинальной зоны

Ибрутиниб показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-СD20- направленной терапии.

* Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Ибрутиниб показан для лечения пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии.

## Список литературы

1. Клинушкина Е. Ф., Катаева Е. В., Голенков А. К., Митина Т. А. Современная противоопухолевая терапия хронического лимфолейкоза и иммунологические критерии эффективности лечения // ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ, том XVI, № 4, 2020. С. 16-34
2. Никитин Е.А., Воробьев В.И., & Пантелеев,2,3 (2017). Как применять ибрутиниб. Онкогематология, (1), 33-43.
3. Клинические рекомендации Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов <http://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/%D0%A5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B8_%20%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84%D0%BE%D1%86%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%80%D0%BD%D1%8B%D0%B8_%20%D0%BB%D0%B5%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B7.pdf>
4. Национальное гематологическое общество российское профессиональное общество онкогематологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфомы из клеток мантии. 2014.
5. Клинические рекомендации. Макроглобулинемия Вальденстрема. 2020 г.
6. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «Трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. М., 2015.
7. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., Ciceri F., Cornelissen J., Malladi R., Duarte R.F., Giebel S., Greinix H., Holler E., Lawitschka A., Mielke S., Mohty M., Arat M., Nagler A., Passweg J., Schoemans H., Socié G., Solano C., Vrhovac R., Zeiser R., Kröger N., Basak G.W. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol 2020;7(2):e157–67. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
8. Мачнева Е.Б., Панарина В.Ю., Алиев Т.З., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Константинова В.В., Буря А.Е., Степанян Н.Г., Скворцова Ю.В., Сидорова Н.В., Османов Е.А., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Хроническая реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: основные характеристики, патогенетические механизмы, стратегии терапии и проблемы клинической практики. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):94–111.
9. Клинические рекомендации Лимфома маргинальной зоны. 2020. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/marginalnaja\_zona.pdf

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

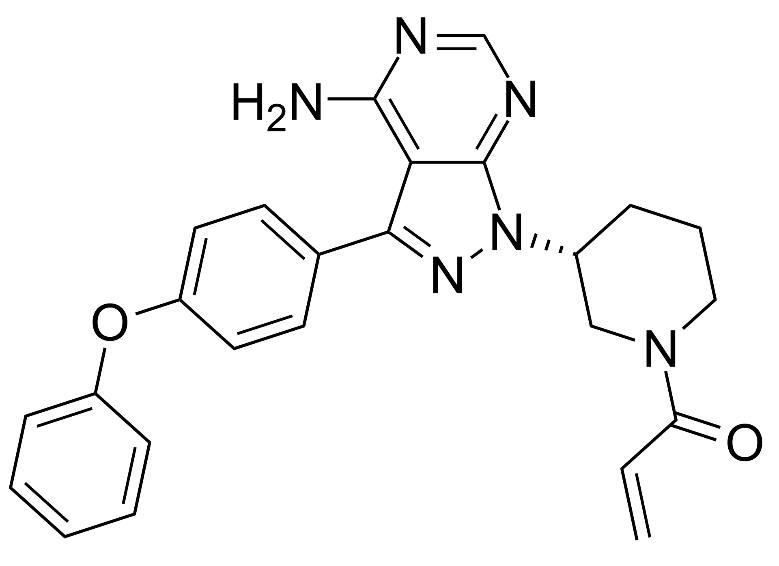
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

[C](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C25H24N6O2" \o "Find all compounds that have this formula)[25](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C25H24N6O2" \o "Find all compounds that have this formula)[H](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C25H24N6O2" \o "Find all compounds that have this formula)[24](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C25H24N6O2" \o "Find all compounds that have this formula)[N](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C25H24N6O2" \o "Find all compounds that have this formula)[6](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C25H24N6O2" \o "Find all compounds that have this formula)[O](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C25H24N6O2" \o "Find all compounds that have this formula)[2](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/" \l "query=C25H24N6O2" \o "Find all compounds that have this formula)

### 2.1.2. Структурная формула

**Рисунок 2-1.** Структурная формула ибрутиниба.



**Молекулярная масса:** 440,5 г/моль

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Ибрутиниб представляет собой кристаллическое твердое вещество от белого до почти белого цвета. Ибрутиниб имеет диапазон температур плавления: от 149°C до 158°C. Ибрутиниб нерастворим в воде (0,003 мг/мл).

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Капсулы.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом и крышкой белого цвета. Содержимое капсул – смесь порошка и гранул белого или почти белого цвета.

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

**Таблица 2-1.** Состав препарата DT-IBR, капсулы 140 мг.

|  |  |
| --- | --- |
| **Для дозировки:** | **140 мг** |
| *Действующее вещество:* |  |
| Ибрутиниб | 140,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 151,4 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 23,0 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 14,0 мг |
| Магния стеарат | 1,6 мг |
| **Масса содрежимого капсулы:** | **330,0 мг** |
| *капсула твердая желатиновая № 0* | |
| [корпус: желатин – до 100 %, титана диоксид – 2,0 %;  крышка: желатин – до 100 %, титана диоксид – 2,0 %]  или  [корпус: титана диоксид – 2 %, вода – от 14 % до 15 %, желатин – до 100 %;  крышка: титана диоксид – 2 %, вода – от 14 % до 15 %, желатин – до 100 %] | 96,0 мг |
| **Масса капсулы:** | **426,0 мг** |

Препарат DT-IBR, разработанный дочерним подразделением ГК «Р-Фарм», Россия – ООО «Технология лекарств», полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Имбрувика®, капсулы, 140 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) (табл. 2-2).

**Таблица 2-2.** Сопоставление составов препарата DT-IBR (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Имбрувика®, капсулы, 140 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

| **Компонент** | **DT-IBR** | **Имбрувика®** |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Ибрутиниб | 140,0 мг | 140,0 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| Целлюлоза микрокристаллическая 101 | 151,4 мг | 151,4 мг |
| Кроскармеллоза натрия | 23,0 мг | 23,0 мг |
| Натрия лаурилсульфат | 14,0 мг | 14,0 мг |
| Магния стеарат | 1,6 мг | 1,6 мг |
| **Масса содрежимого капсулы:** | **330,0 мг** | **330,0 мг** |
| *капсула твердая желатиновая № 0* | |  |
| [корпус: желатин – до 100 %, титана диоксид – 2,0 %;  крышка: желатин – до 100 %, титана диоксид – 2,0 %]  или  [корпус: титана диоксид – 2 %, вода – от 14 % до 15 %, желатин – до 100 %;  крышка: титана диоксид – 2 %, вода – от 14 % до 15 %, желатин – до 100 %] | 96,0 мг | - |
| Титана диоксид, желатин,чернила Opacode® S-1-17822 и Opacode® S-1-17823 | - | НД |
| **Масса капсулы:** | **426,0 мг** | **НД** |
| **Примечание:**  НД – нет данных. | | |

Для доказательства эквивалентности препарата DT-IBR были проведены исследования сравнительной кинетики растворения в сравнении с референтным препаратом Имбрувика ®, капсулы, 140 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) в дозировке 140 мг. Исследование проводили с использованием прибора типа «Лопастная мешалка» в условиях скорости вращения 75 об/мин, температуре 37 ± 0,5 оС и объеме среды – 900 мл.

Для испытания использовали четыре среды растворения: 3 % раствор полисорбата в 0,05 М фосфатном буферном растворе с рН 6,8, буферный раствор с рН 1,2, ацетатный буферный раствор с рН 4,5 и фосфатный буферный раствор с рН 6,8. Анализ проб в точках 10, 15, 20, 30, 45, 60 мин выполняли методом УФ-спектрофотометрии.

После математической оценки определения фактора подобия, установлено, что кинетика растворения эквивалентна для исследуемого препарата и референтного препарата в среде растворения 3 % раствор полисорбата 20 в 0,05 М фосфатном буферном растворе рН 6,8 и буферный раствор с pH 1,2. В средах растворения ацетатный буферный раствор с рН 4,5 и фосфатный буферный раствор с рН 6,8 действующее вещество практически не растворяется (высвобождение менее 10 %), поэтому сравнение профилей растворения в этих средах нецелесообразно. Результаты теста сравнительной кинетики растворения (ТСКР) приведены в таблице 2-3 и на рисунках 2-2 – 2-5.

**Таблица 2-3.** Результаты теста сравнительной кинетики растворения препарата DT-IBR (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с Имбрувика®, капсулы, 140 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Среда**  **растворения** | **Время, мин** | **Количество высвободившегося действующего**  **вещества, %** | |
| **DT-IBR, капсулы,**  **140 мг, с. 011222** | **Имбрувика®, капсулы, 140 мг, с. LJS3300** |
| 3 % раствор полисорбата 20 в 0,05 М фосфатном буферном растворе рН 6,8 | 10  15  20  30  45  60 | 70,02  80,78  85,79  90,47  93,72  96,05 | 76,55  87,73  91,63  96,28  98,59  99,57 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***59,2*** | |
| Буферный раствор  рН 1,2 | 10  15  20  30  45  60 | 63,49  68,50  71,28  74,41  77,08  78,90 | 73,36  78,79  80,92  84,37  86,50  87,56 |
| ***фактор подобия f2*** | | ***50,6*** | |
| Ацетатный буферный раствор рН 4,5 | 10  15  20  30  45  60 | 2,27  2,17  2,22  2,27  2,21  2,06 | 5,52  5,41  5,13  4,75  4,56  4,21 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |
| Фосфатный буферный раствор рН 6,8 | 10  15  20  30  45  60 | 3,89  3,79  3,62  3,70  3,73  3,62 | 4,16  4,04  4,06  3,93  3,84  3,87 |
| ***фактор подобия f2*** | | **Не применимо** | |

**Рисунок 2-2.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-IBR и Имбрувика®, в дозировке 140 мг в 3 % растворе полисорбата 20 в 0,05 М фосфатном буферном растворе рН 6,8.

**Рисунок 2-3.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-IBR и Имбрувика®, в дозировке 140 мг в буферном растворе рН 1,2.

**Рисунок 2-4.** Усредненные профили высвобождения действующего вещества из препаратов DT-IBR и Имбрувика®, в дозировке 140 мг в ацетатном буферном растворе рН 4,5.

**Рисунок 2-5.** Усредненные профили действующего вещества из препаратов DT-IBR и Имбрувика®, в дозировке 140 мг в фосфатном буферном растворе рН 6,8.

Таким образом, по результатам проведения ТСКР препаратов DT-IBR, капсулы, 140 мг (АО «Р-Фарм, Россия») и Имбрувика®, капсулы, 140 мг (ООО «Джонсон & Джонсон», Россия) показана эквивалентность растворения для 3 % раствора полисорбата в 0,05 М фосфатном буферном растворе рН 6,8 (среда по НД) и буферном растворе с рН 1,2. В средах: ацетатный буферный раствор с рН 4,5 и фосфатный буферный раствор с рН 6,8 действующее вещество (ибрутиниб) имеет низкую растворимость и не высвобождается в среду растворения из исследуемого и референтного препаратов.

### 2.2.4 Форма выпуска

Капсулы, 140 мг. По 90 или 120 капсул в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия. На банку наклеена самоклеящаяся этикетка. Каждая банка помещена в пачку из картона коробочного.

## 2.3 Правила хранения и обращения

При температуре не выше 25оС. Хранить в недоступном для детей месте.

### 2.3.1 Условия хранения и транспортировки

Не требует специальных условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

### Список литературы

1. Отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения по теме «Изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных препаратов «ИБРУТИНИБ капсулы, 140 мг» производства АО «ОРТАТ», Российская Федерация с препаратом «Имбрувика капсулы, 140 мг», производства «Силаг АГ», Швейцария» от 26 декабря 2022 г.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Доклинических исследований препарата DT-IBR, капсулы, 140 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-IBR, представляет собой воспроизведенный препарат ибрутиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Имбрувика®, капсулы, 140 мг (производитель: Каталент СТС ЛЛС, США/ Силаг АГ, Швейцария; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), которому DT-IBR полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные доклинических исследований оригинального препарата ибрутиниба.

Программа фармакологических исследований ибрутиниба включала исследования фармакодинамики и специфичности действия препарата.

Мишенью действия ибрутиниба является тирозинкиназа Брутона, нерецепторная тирозинкиназа, играющая принципиальную роль в созревании и функции В-лимфоцитов [8]. Ибрутиниб ковалентно связывается с цистеином в 481-м положении аминокислотной последовательности BTK и подавляет ее активность.

Хорошо охарактеризованное к настоящему времени клиническое значение имеет только воздействие ибрутиниба на внутриклеточные сигнальные пути в тромбоцитах, что проявляется минимальной кровоточивостью у половины больных и повышает риск развития тяжелых кровотечений / кровоизлияний.

Фармакокинетические параметры ибрутиниба изучали как на человеческой популяции, так и у различных лабораторных животных.

Ибрутиниб показал сходное всасывание, распределение, метаболизм и выведение у крыс, собак, при этом фармакокинетика наиболее сходной у собак и людей. Ибрутиниб быстро всасывался после перорального, подкожного или внутрибрюшинного введения мышам, крысам, кроликам и собакам. Среднее значение Tmax обычно достигалось в течение 2 часов после введения дозы, независимо от состава или режима кормления. Скорость всасывания была одинаковой у крыс (0,08–2,5 ч), собак (0,5–4 ч). Биодоступность при пероральном приеме у крыс и собак обычно была низкой (5-25 %), при этом у крыс продемонстрирован интенсивный метаболизм первого прохождения. Сравнение концентрации ибрутиниба в плазме портальной и яремной вен показало, что 34-73 % ибрутиниба всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но только 11-25 % достигает системного кровообращения. Воздействие ибрутиниба было переменным, и хотя воздействие (как AUC) обычно увеличивалось с дозой, это увеличение, как правило, было пропорциональным дозе только у самцов крыс, а не у самок крыс или собак.

Ибрутиниб сильно связывался с белками плазмы крови мышей, крыс и собак (96,2-99,5 %) и проявлял более высокую аффинность связывания с человеческим сывороточным альбумином по сравнению с α1-кислотным гликопротеином. Ибрутиниб интенсивно метаболизируется при пероральном введении крысам и собакам с более чем 40 метаболитами. Основные циркулирующие метаболиты были одинаковыми у собак и крыс. Основные метаболические пути включали гидроксилирование дистального фенильного фрагмента (М35), окислительное раскрытие кольца пиперидина с последующим восстановлением (М34, PCI-45752) или окислением (М25, PCI-45741) и эпоксидирование этилена на акрилоильном фрагменте с последующим гидролизом (M37, PCI-45227). Ибрутиниб и его метаболиты в основном выводились с фекалиями у крыс, и собак (>80 %). Экскреция с мочой была более распространена у собак (~3 %) по сравнению с крысами (<2 %). Значительная желчная экскреция наблюдалась у крыс (47 %). У всех видов экскретировались только минимальные количества неизмененного препарата (<3 %).

Токсикологическая программа исследования ибрутиниба включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

У мышей при пероральном введении максимальная несмертельная доза составляла 2000 мг/кг. У крыс, получавших препарат перорально, максимальная несмертельная доза составляла 400 мг/кг у самок и 1000 мг/кг у самцов. Исследования продолжительностью до 13 недель проводились на крысах SD и гончих собаках. Желудочно-кишечная токсичность наблюдалась во всех исследованиях токсичности повторных доз с клиническими коррелятами аномальных выделений у обоих видов. Воспаление желудочно-кишечного тракта, изъязвление и/или кровотечение наблюдались у крыс и собак. Лимфоидное истощение наблюдалось в селезенке, тимусе, лимфатических узлах и пейеровых бляшках у крыс и собак, получавших ≥ 60 мг/кг/день. Воспаление, некроз и атрофия плоского эпителия кожи наблюдались у крыс, получавших ибрутиниб в дозе ≥ 150 мг/кг/сут (относительная экспозиция ≥ 20). Эти эффекты были минимальными по степени тяжести и обычно исчезали после периода восстановления.

Цитоплазматическая вакуолизация в гипофизе чаще наблюдалась у самцов крыс, получавших 30-300 мг/кг/день в течение 13 недель (относительное воздействие ≥ 2,6). Частота уменьшилась после шестинедельного выздоровления, а тяжесть осталась минимальной.

Не выявлено генотоксического или канцерогенного потенциала ибрутиниба. Отмечен тератогенный эффект и влияние на фертильность. Желудочно-кишечный тракт является одним из основных органов, подвергающихся токсическому воздействию ибрутиниба. Воспаление и изъязвление наблюдались при самых высоких дозах ибрутиниба в 13-недельных исследованиях в подвздошной, слепой, толстой и прямой кишках у крыс и собак, получавших ≥ 120 мг/кг/день. Дегенерация гладкой мускулатуры желудка наблюдалась у самок собак, получавших ≥ 120 мг/кг/день в течение 13 недель (коэффициент экспозиции 7). Другие признаки желудочно-кишечной токсичности включали отек желудка, гиперплазию, атрофию эпителия и изъязвление нежелезистого желудка, дилатацию кишечных крипт и желез, а также кровоизлияние в железистый желудок. Побочное действие ибрутиниба на желудочно-кишечный тракт было обратимым у обоих видов.

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. Механизм действия

Мишенью действия ибрутиниба является тирозинкиназа Брутона (Bruton’s tyrosin kinase, BTK), нерецепторная тирозинкиназа, играющая принципиальную роль в созревании и функции В-лимфоцитов [8]. Ибрутиниб ковалентно связывается с цистеином в 481-м положении аминокислотной последовательности BTK и подавляет ее активность [9]. С практической точки зрения важно то, что ибрутиниб связывается с BTK в неизмененной форме. Метаболит ибрутиниба PCI-45227 также ингибирует BTK, но в 15 раз слабее.

BTK кодируется геном XLA, расположенным в локусе Xq22. Мутации BTK приводят к развитию X-сцепленной врожденной агаммаглобулинемии [7].

Прием ибрутиниба может вызывать некоторые лабораторные и, возможно, клинические проявления, сходные с X-сцепленной врожденной агаммаглобулинемией. Однако полный фенотип не реализуется никогда. Это связано с тем, что BTK имеет ключевое значение в эмбриогенезе.

В нормальных В-лимфоцитах BTK участвует в передаче сигнала, поступающего с нескольких рецепторов, включая BCR, Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), фактор активации В-клеток (B-cell activation factor, BAFF) и хемокиновые рецепторы СXCR4/5. Роль BAFF и TLR на разных стадиях созревания В-лимфоцитов и в контексте ответа на разные антигены окончательно не ясна. Соответственно, не ясно, в какой степени блокада передачи сигнала от этих рецепторов содействует противоопухолевому эффекту ибрутиниба. Действие ибрутиниба сегодня связывается преимущественно с воздействием на сигнальный путь BCR и хемокинов CXCR4/5, определяющих миграцию клеток ХЛЛ [10].

В нормальных В-лимфоцитах связывание антигена с BCR активирует сигнальный каскад, который может приводить либо к пролиферации, либо к апоптозу, либо к анергии, в зависимости от стадии созревания В-лимфоцита и типа антигена. В клетках ХЛЛ передача сигнала через BCR организована так, что связывание лиганда или аутостимуляция оказывает антиапоптозное действие или приводит к пролиферации клеток. Вот почему блокада внутриклеточного сигнального пути BCR ведет к гибели клеток ХЛЛ, а центральная роль BTK в сигнальном пути ВСR позволяет использовать ее как терапевтическую мишень [10].

*Специфичность действия ибрутиниба*

Таргетные препараты действуют на сигнальные пути, которые обычно активны в клетках многих линий (например, кроветворения, эпителия кишечника, кардиомиоцитов и т. д.). В этом смысле ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей менее селективны, нежели моноклональные антитела. BTK экспрессируется в B-лимфоцитах на всех стадиях созревания, кроме терминально дифференцированных плазматических клеток [11]. По этой причине воздействие на BTK специфично в отношении В-лимфоцитов. В существенно меньшей степени BTK экспрессируется в клетках миелоидного ряда [11]. BTK участвует в сигнальных путях от рецепторов ростовых факторов, рецепторов врожденной иммунной системы, рецепторов коллагена и фактора Виллебранда в тромбоцитах. Хорошо охарактеризованное к настоящему времени клиническое значение имеет только воздействие ибрутиниба на внутриклеточные сигнальные пути в тромбоцитах, что проявляется минимальной кровоточивостью у половины больных и повышает риск развития тяжелых кровотечений / кровоизлияний [10].

**3.1.2. Первичная фармакодинамика**

Ибрутиниб с высокой аффинностью связывается с Cys-481 в активном центре BTK, в результате чего IC50 составляет 0,5 нМ. Препарат эффективно блокирует передачу сигналов посредством ингибирования BTK, которая является ключевой киназой в пути BCR, как показано на рисунке 2. В линии В-клеток, в которой передача сигналов BCR может быть активирована стимуляцией анти-IgG, ибрутиниб имеет IC50 в 11 нМ, и лекарство ингибирует фосфорилирование нижестоящих субстратов, таких как PLC-γ, дозозависимым образом [20].

#### 3.1.2.1. Первичная фармакодинамика *in vitro*

Исследования *in vitro* показали, что ибрутиниб, R-энантиомер PCI-31523, ингибирует Btk с большей эффективностью по сравнению с S-энантиомером и метаболитом дигидродиола M37 (IC50 ~0,4, 1,3 и 6,2 нМ соответственно). Ибрутиниб является умеренно селективным ингибитором Btk, но также ингибирует другие родственные киназы семейств Tec и Src/Abl, включая Blk (киназу B-лимфоцитов, IC50 0,9 нМ) и восемь других (Bmx/Etk, Fgr, Lck, Yes/YES1, Tec, Csk, EGFR, Brk) с IC50 <10 нМ. Кроме того, ErbB4/HER4 ингибируется ибрутинибом с IC50 в субнаномолярном диапазоне (IC50 0,64 нМ). ErbB4/HER4 ингибируется афатинибом, который также образует ковалентную связь с цистеином, присутствующим в активном центре.

Исследования на клетках *in vitro* показали, что ибрутиниб ингибирует активацию В-клеток и опосредованную Btk передачу сигналов клетками. Зависимое от концентрации ингибирование фосфорилирования субстрата Btk, PLC-γ, было продемонстрировано в нормальных В-клетках и в клеточных линиях MCL. Ингибирование фосфорилирования PLC-γ и фосфорилирования нижестоящей киназы ERK также было продемонстрировано в клеточной линии фолликулярной лимфомы (IC50 20 нМ для PLC-γ и 15 нМ для ERK). Ибрутиниб также снижал BCR и стимулированную хемокинами миграцию и адгезию к фибронектину и молекуле адгезии сосудистых клеток (VCAM)-1 в клеточных линиях MCL и первичных клеточных культурах CLL. Ибрутиниб в концентрации 10 нМ полностью предотвращал активацию раннего маркера активации лимфоцитов CD69 на В-клетках, в то время как ингибировал активацию Т-клеток (которые не экспрессируют Btk) только в 1000-кратно более высокой концентрации (10 мкМ). *In vitro* ибрутиниб в концентрации 200 нМ приводил к почти полной оккупации Btk в РВМС человека. Присутствие ибрутиниба в активном центре Btk коррелирует с ингибированием активации В-клеток. Полная или почти полная оккупация Btk В-клетками и спленоцитами была достигнута при внутривенном, внутрибрюшинном, подкожном и пероральном введении ибрутиниба, но для перорального введения требовалась более высокая доза.

Показатели занятости снижались в течение 24 часов, что, вероятно, связано с оборотом белка Btk, поскольку было показано, что связывание ибрутиниба с Btk является необратимым.

Влияние ибрутиниба на рост клеточных линий лимфомы оценивали *in vitro*, при этом наблюдалось различное ингибирование. В первичных клетках CLL рост ингибировался дозозависимо, до 69% после инкубации с 1 мкМ ибрутиниба. В клеточных линиях DLBCL ибрутиниб ингибировал рост клеток CARD11 дикого типа с EC50 1-2 нМ. Наоборот, гораздо более высокие концентрации ибрутиниба требовались для ингибирования роста клеточной линии DLBCL с мутацией CARD11 (EC50 12 мкМ). Эффект ибрутиниба на рост клеточных линий MCL варьировался от ≥50% ингибирования роста при концентрациях ибрутиниба ≥100 нМ в клетках Mino до <20% ингибирования роста при максимальной испытанной концентрации ибрутиниба (10 мкМ) в клетках Maver1 [21].

**Таблица 3-1.** Ингибирование киназ ибрутинибом

| **Киназа** | **Ибрутиниб IC 50 (нМ)** | **Киназа** | **Ибрутиниб IC 50 (нМ)** |
| --- | --- | --- | --- |
| ВТК | 0,46 | ДНСК | 3,67 |
| ПК | 10,70 | Lyn | 200,45 |
| Bmx/ETK | 0,76 | YES | 6,51 |
| ТЕС | 77,76 | ABL | 86,12 |
| EGFR | 5,55 | Brk | 3,34 |
| JAK3 | 16,13 | CSK | 2,25 |
| ВТК | 0,52 | FER | 8070,00 |
| LCK | 33,24 | FLT3 | 72,90 |
| C-src | 170,75 | JAK2 | >10000 |
| FGR | 2,31 | SYK | >10000 |
| Fyn | 95,55 |  |  |

**Таблица 3-2.** Ингибирование роста клеточных линий, полученных из В-клеточной лимфомы ибрутинибом.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клеточная линия**  **В-лимфомы** | **Источник** | **Концентрация ибрутиниба, необходимая для ингибирования роста клеток на 50% (мкМ)** |
| LY10 | DLBCL | 0,10 |
| WSU-NHL | FL | 0,12 |
| DOHH2 | FL | 0,12 |
| Mino | Mantle cell | 0,15 |
| DHL-6 | DLBCL | 0,18 |
| WSU-DLCL2 | FL | 0,5 |
| DHL-4 | DLBCL | 0,53 |
| DHL10 | DLBCL | 3,7 |
| Ramos | Burkitt’s | 5,5 |
| LY19 | DLBCL | >10 |
| LY3 | DLBCL | >10 |
| DB | FL | >10 |
| Raji | Burkitt's | >10 |
| Granta-519 | Mantle cell | >10 |
| Jeko-1 | Mantle cell | >10 |

#### 3.1.2.2. Первичная фармакодинамика *in vivo*

В модели совместного культивирования стромы ибрутиниб индуцировал апоптоз клеток ХЛЛ даже в присутствии стромы и других факторов выживания, таких как CD40L и фактор активации В-клеток [20]. В дополнение к ингибированию выживаемости и пролиферации ХЛЛ, препарат также нарушает миграцию клеток ХЛЛ из-за самонаводящихся хемокинов, таких как CXCL12 и CXCL13, и подавляет секрецию BCR-зависимых хемокинов CCL3 и CCL4, что приводит к регрессии ХЛЛ в мышиной модели с ксенотрансплантатом TCL1. [18]. Тестирование ибрутиниба при лимфомах собак привело к объективным клиническим ответам у трех из восьми собак с быстро прогрессирующим заболеванием [19].

*In vivo* модели MCL, CLL, неходжкинской лимфомы и DLBCL на мышах продемонстрировали эффективность ибрутиниба. У мышей SCID, инокулированных клетками Mino (линия клеток MCL), ибрутиниб (12 мг/кг/день) уменьшал клинические признаки и прогрессирование заболевания. Аналогично, лечение ибрутинибом (2,5 и 25 мг/кг/день) в течение одной недели подавляло количество клеток CLL в модели адоптивного переноса у мышей SCID с использованием клеток TCL1-192 (линия клеток CLL). У мышей SCID с имплантированными опухолями DLBCL ибрутиниб (3–12 мг/кг/день) дозозависимо снижал рост опухоли. Точно так же у мышей SCID с опухолями DOHH2 ибрутиниб (30-90 мг/кг/день внутривенно, 5-120 мг/кг/день внутрибрюшинно или 20-50 мг/кг/день перорально) дозозависимо ингибировал рост опухоли [21].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Вторичные фармакологические исследования показали, что ибрутиниб (10 мкМ) также ингибирует переносчик дофамина, натриевый канал, рецептор тахикинина и рецептор аденозина A2A. Ибрутиниб ингибирует переносчик дофамина с IC50 0,5 мкМ, что более чем в 1000 раз выше, чем IC50 для Btk [21].

Ибрутиниб ингибировал высвобождение медиаторов из базофилов человека, активированных in vitro. После стимуляции анти-IgE ибрутиниб ингибировал экспрессию антигена CD63, секрецию/высвобождение гистамина, лейкотриена С4 и интерлейкина 4 с IC50 от 3 до 6 нМ (данные не представлены).

Способность перорально вводимого ибрутиниба ингибировать прогрессирование артрита, индуцированного коллагеном II типа, была показана на самцах мышей DBA/1OlaHsd (данные не представлены). Пероральное введение ибрутиниба в дозе 12,5 или 50 мг/кг приводило к значительному подавлению реакции анафилаксии в кожных тканях сенсибилизированных мышей. Эти результаты были подтверждены в последующем исследовании пассивной кожной анафилаксии при дозах ибрутиниба 6,25 и 12,5 мг/кг.

В мышиной модели волчаночного нефрита восьминедельным самкам мышей (MRL/MpJ-Tnfrsf6lpr/J) вводили ибрутиниб в дозах 0 (носитель), 3,13, 12,5 и 50 мг/кг/день. У мышей при каждом уровне дозы ибрутиниба наблюдалось значительное снижение уровня белка в моче по сравнению с контрольной группой. Снижение суммарных показателей гистопатологии было почти значительным для мышей, получавших дозу 50 мг/кг/день (P = 0,06).

Уровни сывороточных антител к двухцепочечной ДНК были значительно снижены у животных, получавших дозу 12,5 мг/кг (снижение на 45%) [22].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

Оценка фармакологической безопасности включала оценку *in vitro* активности канала hERG и электрофизиологии сердца, а также *in vivo* оценку нейроповедения, функции дыхания и сердечно-сосудистых параметров после введения ибрутиниба [3].

Однократное введение ибрутиниба не оказывало действия на ЦНС крыс CD (SD) в дозе до 150 мг/кг [3, 5]. После перорального введения 14 C-ибрутиниба самцам крыс Long Evans радиоактивность была высокой в следующих тканях и органах: тонкий кишечник, пищевод, печень, мочевой пузырь и почки. Радиоактивность ибрутиниба не обнаруживалась в тканях ЦНС, за исключением обонятельной доли [3].

Снижение дыхательного объема на 6 % наблюдалась у крыс CD (SD) при высокой дозе 150 мг/кг в течение 3 часов после введения дозы, хотя это могло быть результатом изменчивости исходного уровня [3]. Не было никаких изменений частоты дыхания или минутного объема у животных. Других изменений параметров дыхания не было [3, 5].

Ибрутиниб ингибировал канал hERG, проведенных на клетках HEK293, в концентрации, в 96 раз превышающей среднюю максимальную равновесную концентрацию несвязанного ибрутиниба в плазме крови у пациентов. На основании этих пределов экспозиции ожидается, что ибрутиниб не будет оказывать неблагоприятного влияния на реполяризацию желудочков у людей.

Значения IC50 составляли 0,97 мкМ для ибрутиниба и 9,6 мкМ для метаболита М37, что свидетельствует о том, что, хотя ибрутиниб является блокатором канала hERG с низкой эффективностью, его метаболит показал небольшой потенциал блокировать канал hERG или вообще не обладал им [3].

Однократное пероральное введение ибрутиниба в дозе до 150 мг/кг собакам породы бигль привело к удлинению интервала RR, снижению частоты сердечных сокращений (снижение до 20 % при средней дозе 24 мг/кг, снижение до 30 % при высокой дозе 150 мг/кг) и повышение артериального давления при дозах 24 мг/кг и 150 мг/кг. При дозе 150 мг/кг были отмечены удлиненные интервалы PR и укороченные интервалы QTCV (на 14 миллисекунд при пике дозе 150 мг/кг через 3 часа после введения дозы) [3]. NOEL для перорального введения ибрутиниба собакам был установлен на уровне 1,5 мг/кг (HED = 0,81 мг/кг). Изменения артериального давления, частоты сердечных сокращений и интервала RR, отмеченные при дозе 24 мг/кг, не считались неблагоприятными.

В 4- и 13-недельных исследованиях на собаках увеличение интервала RR было значительно увеличено у самок (30 мг/кг/день, через 1 час после лечения в первую неделю), а частота сердечных сокращений снизилась (хотя и незначительно).

**Таблица 3-3.** Исследование безопасности ибрутиниба [5].

| **Вид** | **Доза (мг/кг) или концентрация** | **Результаты** |
| --- | --- | --- |
| *In vitro*  Связывание с нецелевыми рецепторами, 38 рецепторов | 10 мкМ | В концентрации 10000 нМ ибрутиниб ингибировал связывание радиолиганда с переносчиком дофамина (DAT) на 92 %, с натриевым каналом (участок 2) на 57 %, с рецептором тахикинина NK1 на 53 % и с рецептором аденозина A2A на 52 %. Во всех других анализах связывание радиолиганда существенно не ингибировалось (< 50 %). |
| *In vitro*  Связывание с нецелевыми рецепторами, 29 рецепторов | 10 мкМ |
| *In vitro*  DAT | 0.1-30 мкМ | IC50 = 0,484 мкМ (484 ± 50 нМ) |
| *In vitro*  hERG | 0,3, 1, 3 и 10 мкМ | Ибрутиниб ингибировал ток hERG на 8,3 ± 2,1 % (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) при 0,3 мкМ, на 54,8 ± 2,9 % при 1 мкМ, на 83,7 ± 1,7 % при 3 мкМ и на 93,8 ± 0,9 % при 10 мкМ по сравнению с 0,4 Ингибирование ± 0,2% наблюдалось для контролей, обработанных носителем. Калиевый ток IC50 hERG составлял 0,970 мкМ (427 нг/мл). |
| *In vitro*  hERG c метаболитом PCI-5227 | 3, 10, 30 и 100 мкМ | PCI-45227 ингибировал ток hERG на 18,2 ± 1,4 % (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) при 3 мкМ, на 53,4 ± 1,8 % при 10 мкМ, на 78,6 ± 0,4 % при 30 мкМ и на 94,1 ± 0,9 % при 100 мкМ по сравнению с ингибирование 0,4 ± 0,2% наблюдалось для контролей, обработанных носителем. IC50 PCI-45227 на токе калия hERG составляла 9,6 мкМ (4555 нг/мл). |
| Крыса CD (SD), 8-недельная | 0, 2.5, 40, и 150 мг/кг | Никаких эффектов с ЦНС, связанных с тестируемым изделием, не наблюдалось ни при какой дозе. |
| Крыса CD (SD) | 0, 2.5, 40, и 150 мг/кг | Никаких эффектов, связанных с тестируемым изделием, на частоту дыхания, дыхательный объем или минутный объем не наблюдалось при любой дозе. |
| Собака | 0, 1.5, 24, и 150 мг/кг | 24 мг/кг; ↑пульсовое давление  150 мг/кг; ↑пульсовое давление, удлинение интервала PR и укорочение интервала QT с поправкой на частоту сердечных сокращений (QTCV). Не было никаких клинических данных, связанных с тестируемым изделием, или неблагоприятного воздействия на температуру тела, комплекс QRS или артериальное давление (систолическое, диастолическое, среднее значение и пульс). Уровень отсутствия наблюдаемого эффекта (NOEL) был определен как 1,5 мг/кг. |

Ибрутиниб вызывал также мерцательную и желудочковую аритмию, фиброз миокарда у животных [17].

Перфузированные по Лангендорфу сердца молодых (от 10 до 14 недель) и старых (от 10 до 14 месяцев) крыс со спонтанной гипертензией (СГ) обрабатывали ибрутинибом (0,1 мкмоль/л) или носителем в течение 30 мин. Лечение ибрутинибом приводило к более высокой уязвимости ФЖ в сердцах старых крыс (27,5 ± 7,5 % против 5,7 ± 3,7 %; p = 0,026), но не в сердцах молодых крыс (8,0 ± 4,9 % против 0 %; p = 0,193). В сердцах старых крыс после лечения ибрутинибом более выраженными были альтернаты длительности потенциала действия (ДПД) (p = 0,008) и пространственная дискордантность альтернаций ДПД (p = 0,027). Кроме того, продолжительность переходного периода кальция 50 была больше (p = 0,032), соотношение альтернирующих колебаний амплитуды кальция было значительно ниже (p = 0,001), а время до пика амплитуды кальция было короче (p = 0,037). В сердцах молодых крыс не было различий в динамике кальция и ДПД. Быстрое введение ибрутиниба у крыс СГ приводит к более высокой уязвимости к ЖА и дифференцированно у пожилых крыс, но не у молодых, что позволяет предположить, что старение способствует индуцированной ибрутинибом ЖА. Развитие пространственно дискордантных альтернаций ДПД и нарушение динамики кальция формируют субстраты для ЖА [13].

Миоциты желудочков новорожденных крыс (NRVM) подвергались воздействию ибрутиниба (0,01–1 мкМ) в течение 48 часов и в присутствии стимуляции инсулиноподобным фактором роста 1 ([IGF1], 10 нМ, вышестоящий активатор PI3K) в течение 18 часов. Ибрутиниб приводил к ингибированию сигнального пути PI3K-Akt, который в нормальных условиях оказывает кардиозащитное действие на сердце при стрессе [14].

4х-недельное пероральное введение мышам C57BI/6 ибрутиниба приводили к индуцируемой фибрилляции предсердий (ФП), увеличению левого предсердия, фиброзу миокарда в левом предсердии и воспалению [15], нарушения обработки Ca2+ в предсердных миоцитах, такие как снижение переходной амплитуды Ca2+, усиление спонтанного высвобождения Ca2+ и снижение емкости саркоплазмы Ca2+; усиленная отсроченная постдеполяризация в миоцитах предсердий; и повышенная экспрессия CaMKII и фосфорилирование антител RyR2-Ser2814 и PLN-Thr17 [5].

Однократный (2 или 10 мг/кг) или хронический (14 дней) пероральный прием ибрутиниба с последующим 24-часовым вымыванием исследовались у самцов мышей C57BL/6 в возрасте 1 месяца. Однократная более высокая доза ибрутиниба повышала индуцируемость аритмии. Не было никакой разницы в индуцируемости после хронического дозирования с вымыванием. Высокий уровень препарата в сыворотке может быть причиной проаритмического эффекта ибрутиниба и изменение стратегии дозирования может смягчить побочные эффекты [15].

Способность перорально вводимого ибрутиниба ингибировать прогрессирование артрита, индуцированного коллагеном II типа, была показана на самцах мышей DBA/1OlaHsd (данные не представлены) [6].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Ибрутиниб в качестве монотерапии или в комбинации с флударабином, доксорубицином, винкристином или дексаметазоном добавляли в 96-луночные планшеты, содержащие одну из восьми клеточных линий лимфомы (DB, Granta-519, DHL-4, DLCL2, Ly19, DOHH2, RAMOS и Jurkat). и инкубировали 72 часа. Жизнеспособность клеток определяли с помощью анализа AlamarBlue. В клетках DLCL2 и DHL-4 совместная инкубация с дексаметазоном усиливала ингибирующее действие ибрутиниба на пролиферацию клеток. В клетках Ramos и DOHH2 дексаметазон проявлял аддитивный эффект при совместной инкубации с ибрутинибом. В клетках Ly19 комбинация ибрутиниба с любым из 4 химиотерапевтических агентов проявляла умеренный антагонистический эффект. Дексаметазон не усиливал и не ингибировал действие ибрутиниба в клеточных линиях Jurkat, Granta-519 или DB. Доксорубицин, флударабин и винкристин не проявляли синергических или антагонистических эффектов при изучении в комбинации с ибрутинибом на клеточных линиях DLCL2, DHL4, RAMOS, Jurkat, Granta-519, DB или DoHH2 [24].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Были проведены исследования для характеристики абсорбции, фармакокинетики, распределения, метаболизма и выведения ибрутиниба у мышей, крыс, кроликов, собак и *in vitro*. В ходе программы разработки в различных лабораториях был проведен анализ ибрутиниба и его метаболита PCI-45227 с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС).

Ибрутиниб, меченный радиоактивным изотопом углерода, был синтезирован в виде [14C]-ибрутиниба (R-энантиомер) или в виде рацемической смеси, содержащей [14C]-ибрутиниб (R-энантиомер) и [14C]-PCI-32769 (S-энантиомер).

Ибрутиниб показал сходное всасывание, распределение, метаболизм и выведение у крыс, собак, при этом фармакокинетика наиболее сходной у собак и людей [4].

**3.2.1. Всасывание**

Ибрутиниб быстро всасывался после перорального, подкожного или внутрибрюшинного введения мышам, крысам, кроликам и собакам. Среднее значение Tmax обычно достигалось в течение 2 часов после введения дозы, независимо от состава или режима кормления [5]. Скорость всасывания была одинаковой у крыс (0,08–2,5 ч), собак (0,5–4 ч). Биодоступность при пероральном приеме у крыс и собак обычно была низкой (5-25 %), при этом у крыс продемонстрирован интенсивный метаболизм первого прохождения. Сравнение концентрации ибрутиниба в плазме портальной и яремной вен показало, что 34-73 % ибрутиниба всасывается из ЖКТ, но только 11-25 % достигает системного кровообращения. Воздействие ибрутиниба было переменным, и хотя воздействие (как AUC) обычно увеличивалось с дозой, это увеличение, как правило, было пропорциональным дозе только у самцов крыс, а не у самок крыс или собак. Экспозиция у самок крыс обычно была выше, чем у самцов. У собак воздействие, как правило, было больше, чем пропорционально дозе. У крыс и собак воздействие ибрутиниба увеличивалось при повторном приеме. Системный период полувыведения из плазмы был одинаковым у животных и колебался от 1 до 6,4 часов у крыс и собак [4].

### 3.2.2. Распределение

После внутривенного введения крысам и собакам, а также перорального приема ибрутиниба, меченного радиоактивным изотопом крысами, объем распределения превышал объем воды в организме, что указывает на внесосудистое распределение ибрутиниба. Тканями с наибольшим воздействием ибрутиниба были стенки ЖКТ, органы выделения (печень, почки и мочевой пузырь) и надпочечники. Проникновение ибрутиниба через гематоэнцефалический барьер было ограничено, о чем свидетельствуют низкие уровни радиоактивности в головном и спинном мозге [4].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Ибрутиниб сильно связывался с белками плазмы крови мышей, крыс и собак (96,2-99,5 %) и проявлял более высокую аффинность связывания с человеческим сывороточным альбумином по сравнению с α1-кислотным гликопротеином. Степень ковалентного связывания с альбумином, плазмой, гемоглобином, фракциями S9 печени и почек и микросомами печени была относительно низкой по сравнению со связыванием с ТКБ. Соотношение крови и плазмы указывало на ограниченное распределение в эритроцитах [4].

**3.2.4. Метаболизм**

Ибрутиниб интенсивно метаболизируется при пероральном введении крысам и собакам [5] с более чем 40 метаболитами. Основные циркулирующие метаболиты были одинаковыми у собак и крыс. Основные метаболические пути включали гидроксилирование дистального фенильного фрагмента (М35), окислительное раскрытие кольца пиперидина с последующим восстановлением (М34, PCI-45752) или окислением (М25, PCI-45741) и эпоксидирование этилена на акрилоильном фрагменте с последующим гидролизом (M37, PCI-45227). Концентрация PCI-45227 была одинаковой в плазме воротной и яремной вен, что указывает на роль кишечника в метаболизме ибрутиниба. Быстрый метаболизм также наблюдался *in vitro*: после инкубации с клетками Caco-2 оставалась только половина исходного ибрутиниба. CYP3A4/5 был идентифицирован как основной CYP450, ответственный за метаболизм ибрутиниба, но также было показано, что CYP2D6 в гораздо меньшей степени метаболизирует ибрутиниб *in vitro* [4].

**Таблица 3-4.** Исследования метаболизма [5].

| **Вид** | **Доза** | **Результат** |
| --- | --- | --- |
| Крыса, собака, обезьяна и человек | микросомы печени, 1,32 мкг/мл | Ибрутиниб в присутствии НАДФН хорошо очищался от микросом всех видов. Скорость внутреннего клиренса, измеренная как мкл/мин/мг белка, составила: у макаки = 629 ± 80,2; крыса = 596 ± 60,9; человек = 549 ± 68,8; собака 107 ± 5,47. Периоды полураспада в минутах были следующими: обезьяна = 2,20; крыса = 2,33; человек = 2,52; собака = 13,0. |
| Крыса, кролик, собака и человек | микросомы печени и геаптоциты, 3 мкМ | Микросомы: у крыс, собак и людей около 90 %, 51 % и 66 % метаболизируется после 10-минутной инкубации. В микросомах кролика 21 % метаболизируется через 10 мин.  Гепатоциты: у крыс и кроликов приблизительно 87 % и 98 %, соответственно, метаболизируются после 60-минутной инкубации. В гепатоцитах собаки и человека метаболизм был несколько медленнее, 72 % и 7 0% соответственно. |
| Крыса | Перорально (10 мг/кг), внутривенно (2 мг/кг) | Метаболит М19 был основным источником циркулирующей радиоактивности в плазме и составлял 23,69 % радиоактивности образца через 1 час после введения дозы. В моче дигидродиол-PCI-31532 представлял 12,75 % радиоактивности образца для интервала сбора от 0 до 8 часов. M20 был основным метаболитом в фекалиях и составлял 8,71 % радиоактивной дозы. M21 был основным метаболитом в моче с 22,53 % радиоактивности в образце, собранном в период от 0 до 8 часов после введения дозы, и 0,97 % от общей радиоактивной дозы в течение 24 часов. |
| Крыса | Перорально (10 мг/кг) | В фекалиях были идентифицированы два основных метаболита: М35 и М17.  Гидроксилирование фенила (М35) приводит к образованию М11, М16, М17, М18, М19, М21, М22, М28, М35 и М36, что составляет чуть менее половины введенной радиоактивной дозы для самцов и самок крыс. Метаболиты, которые могут быть связаны с путем раскрытия пиперидинового кольца: M11, M17, M18, M24, M25, M29 и M34, которые составляют чуть менее 20 % введенной радиоактивной дозы для самцов и самок крыс. M37, M19 и M24 в сумме составляют чуть менее 10 % введенной радиоактивной дозы для самцов и самок крыс. Метаболиты, идентифицированные в плазме крыс (самцов и самок) с использованием стандартного подхода, представляли собой М15, М34, М35, М37, М39, М40 и неизмененный препарат. |
| Крыса | Перорально (10 мг/кг) | Желчь: исходного соединения не было, <5 % дозы составлял M21, что составляло 7,85 % дозы, 2-5 % составляли M6+M7, M9, M12+M13. Кал; 1,1 % исходного соединения, ≥5 % М17, М34, М35, 2-5 % М19, М28, М36.  Моча: за первые 24 часа сбора мочи было извлечено 1,15 % введенной радиоактивной дозы. Неизмененного препарата в моче обнаружено не было. Все обнаруженные метаболиты составляют менее 1 % от введенной дозы. |
| Собака | Перорально (30 мг/кг) | В фекалиях ибрутиниб составлял приблизительно от 1,43 до 3,49 % введенной дозы. В моче все пики представляли менее 1 % введенной дозы. Метаболиты фекалий >5 %: М35, М17, М21  Основные метаболиты плазмы: М37, М34, М35, М31, М21 |

**3.2.5. Выведение**

Ибрутиниб и его метаболиты в основном выводились с фекалиями у крыс, и собак (>80 %). Экскреция с мочой была более распространена у собак (~3 %) по сравнению с крысами (<2 %). Значительная желчная экскреция наблюдалась у крыс (47 %). У всех видов экскретировались только минимальные количества неизмененного препарата (<3 %) [4, 5].

Средний конечный период полувыведения (T1/2) после перорального приема колеблется от 0,98 ч у крыс до 6,4 ч у собак [5].

**Таблица 3-5.** Выведение ибрутнииба [22].

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид животного** | **N** | **Доза (мг/кг)** | **Путь введения** | **Аналит** | **Моча (% дозы)** | **Фекалии (%дозы)** | **Желчь (%дозы)** | **Восстановление (%дозы)** | **Время (ч)** |
| Крысы,  07-039-R-PO-ADME | 5M | 2,0 | в/в | 14C | 5,16 | 83,5 | Не определено | 92,2 | 0-168 |
| Крысы,  11-022-R-PO-AME | 3M, 3F | 10 | перорально | 14C | 1,54M  1,75F | 90,6M  89,1F | Не определено | 92,3M  91,2F | 0-96 |
| Крысы,  12-081-R-PO-EXC | 5M | 10 | перорально | 14C | 1,31 | 40,7 | 47 | 97,4 | 0-48 |
| Собаки,  12-189-D-PO-AME | 3M | 30 | перорально | 14C | 3,26 | 87,5 | Не определено | 90,7 | 0-72 |
| Человек,  12-188-Hu-PO-MT | 6M | 140 | перорально | 14C | 7,81 (5,5-9,3) | 80,6 (75,9-83,5 | Не определено | 88,5  81,4-92,2 | 0-96 |
| **Примечание:**  M – самцы, F – самки. | | | | | | | | | |

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Данные представлены в разделе 4.1.7.

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Основными органами-мишенями для ибрутиниба были желудочно-кишечный тракт и лимфоидные органы, при этом воздействие на поджелудочную железу, роговицу, печень, кости, кожу и гипофиз наблюдалось у одного из исследованных видов животных. Гематологические изменения также наблюдались, но, как правило, были небольшими и обратимыми. Повышенное количество лейкоцитов обычно наблюдалось при более высоких дозах в основных исследованиях, но это, вероятно, было вторичным эффектом воспаления кишечника. Точно так же снижение общего белка сыворотки, альбумина и отношения альбумина к глобулину может быть связано с желудочно-кишечной токсичностью [4].

У мышей при пероральном введении максимальная несмертельная доза составляла 2000 мг/кг, но за мышами наблюдали только в течение 48 часов после введения дозы, и, следовательно, эффекты отсроченной токсичности, возможно, не были обнаружены. У крыс, получавших препарат перорально, максимальная несмертельная доза составляла 400 мг/кг у самок и 1000 мг/кг у самцов. Смертность наблюдалась у крыс, получавших 2000 мг/кг через шесть или семь дней, при этом желудок был органом-мишенью у самцов. Внутривенная инъекция ибрутиниба плохо переносилась крысами, при этом наблюдалась смертность после инъекции ≥100 мг/кг [4].

**Таблица 3-6.** Исследования токсичности однократной дозы [5].

| **Вид** | **Доза** | **Приблизительная смертельная доза / наблюдаемая максимальная несмертельная доза** | **Результат** |
| --- | --- | --- | --- |
| Мыши | 0, 500, 1000 и 2000, перорально | несмертельная доза 2000 мг/кг | 500 и 1000 мг/кг:  Жесткая шерсть от слабой до умеренной  2000 мг/кг:  Отсутствие активности от легкой до умеренной степени, птоз и/или снижение температуры тела и затрудненное дыхание |
| Крысы | 0, 400, 1000 и 2000, перорально | максимальная несмертельная доза 400 мг/кг у самок и 1000 мг/кг у самцов | 400 мг/кг:  ↓ ПМТ (М)  1000 мг/кг:  1F умер в 1-й день (без макроскопических изменений), ↓ BТ M/F 2-й день, ↓ПМТ M/F 0-2-й день, ↑ПМТ 2-7-й день.  2000 мг/кг:  1М умерла на 6-е сутки (вздутие желудка и кишечника), 1М и 1Ж умерли на 7-е сутки (М, красное матирование кожи и темно-красное содержимое желудка. F, без изменений), ↓ МТ и ПМТ 0-2 сутки, ↑ПМТ 7-14 день, аномальные выделения, различные обесцвеченные участки из-за выделений, тонкое тело, прохладное на ощупь, красные выделения из левого глаза (1M); аномальное дыхание (хрипы), кожная атония, выпадение волос в аногенитальной области или брюшной части туловища и опухшие уши (1F). |
| Крысы | 0, 50, 100 и 150, внутривенно | 50 мг/кг – максимально переносимая доза | 50 мг/кг:  Мягкая неактивность через 30 мин после приема.  100 и 150 мг/кг подкожно (болюс):  Все крысы умерли в течение 10 мин после введения дозы после проявления атаксии, одышки, малоподвижности и тонических судорог.  100 мг/кг 60-минутная инфузия:  Легкая атаксия и бездеятельность в конце периода инфузии, легкая шероховатость и бездеятельность через 1 час после инфузии.  100 мг/кг 30-минутная инфузия:  Умеренная атаксия и малоподвижность |
| Собаки | 10, 20, 40, 100, 200, перорально или подкожно (болюс) | Не представлены | 10 мг/кг перорально:  Нет замечаний.  10 мг/кг, подкожно:  Вздрагивание, царапается. ↑ количества лейкоцитов.  20 мг/кг, подкожно:  Вздрагивание, царапается. ↑ количество лейкоцитов.  40 мг/кг, подкожно:  Извивание и тряска. Кусали и царапали места введения дозы сразу после введения дозы. Атаксия и гипоактивность до 4 часов после дозирования. ↑ количества лейкоцитов.  100 мг/кг, перорально, раствор:  Легкая атаксия через 2 часа после приема.  100 мг/кг, перорально, суспензия:  Легкая атаксия через 2 часа после приема.  200 мг/кг, перорально, суспензия без лаурилсульфата натрия:  Мягкая атаксия и гипоактивность через 2 часа после приема; стеклянный вид глаз через 1-8 часов после приема.  Полная занятость БТК в течение как минимум 24 часов после введения дозы.  200 мг/кг, перорально, суспензия с лаурилсульфатом натрия:  Мягкая атаксия и гипоактивность через 2 часа после приема; стеклянный вид в глазах через 1–8 часов после введения дозы Полная оккупация БТК в течение минимум через 24 часа после введения |

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Исследования продолжительностью до 13 недель проводились на крысах SD и гончих собаках. Желудочно-кишечная токсичность наблюдалась во всех исследованиях токсичности повторных доз с клиническими коррелятами аномальных выделений у обоих видов. Воспаление желудочно-кишечного тракта, изъязвление и/или кровотечение наблюдались у крыс и собак.

Воспаление и изъязвление наблюдались при самых высоких дозах ибрутиниба в 13-недельных исследованиях в подвздошной, слепой, толстой и прямой кишках у крыс и собак, получавших ≥ 120 мг/кг/день (коэффициент воздействия ≥ 7). Дегенерация гладкой мускулатуры желудка наблюдалась у самок собак, получавших ≥ 120 мг/кг/день в течение 13 недель (коэффициент экспозиции 7). Другие признаки желудочно-кишечной токсичности включали отек желудка, гиперплазию, атрофию эпителия и изъязвление нежелезистого желудка, дилатацию кишечных крипт и желез, а также кровоизлияние в железистый желудок. Побочное действие ибрутиниба на желудочно-кишечный тракт было обратимым у обоих видов.

Лимфоидное истощение наблюдалось в селезенке, тимусе, лимфатических узлах и пейеровых бляшках у крыс и собак, получавших ≥ 60 мг/кг/день (коэффициент экспозиции ≥ 2,3). У умерших крыс истощение лимфоидной ткани было более тяжелым, а также имело место истощение костного мозга. У выживших собак, получавших высокие дозы, лимфоидное истощение наблюдалось только в пейеровом пятне. Воздействие ибрутиниба обратимо после прекращения приема препарата [4].

Ацинарная атрофия наблюдалась у крыс, получавших 12–300 мг/кг/сутки в течение 2 и 13 недель, но не наблюдалась в четырехнедельном исследовании, где вводили 2,5–300 мг/кг/сутки ибрутиниба. Эти эффекты сохранялись после шестинедельного периода восстановления, хотя их тяжесть уменьшалась во время выздоровления. Панкреатическая ацинарная атрофия чаще встречалась у самцов, чем у самок; в 13-недельном исследовании он наблюдался почти у всех (87–100 %) леченных самцов при всех уровнях доз и у 7–30 % леченных самок (частота возникновения не зависит от дозы) [4]. Недавнее исследование самцов крыс Crl:CD (SD) показали аналогичные поражения у 76 % нелеченых крыс в возрасте примерно семи месяцев [6]. Таким образом, возможно, что ибрутиниб может ускорить развития этого поражения. Механизмы, участвующие в развитии ацинарной атрофии поджелудочной железы, неясны.

Дистрофия роговицы наблюдалась у собак, получавших ибрутиниб в дозе 150 мг/кг/сутки в течение четырех недель (относительная экспозиция 15–16). Результат не изменился после четырехнедельного выздоровления, и гистопатология не выявила причинного фактора. Легкая дистрофия/дегенерация роговицы также наблюдалась у одной собаки-самца во время 13-недельного исследования [4]. Атрофия роговицы наблюдалась в исследованиях повторных доз афатиниба, ингибитора ERbB, у мышей и свиней [7].

Печеночная токсичность, характеризующаяся некрозом и повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), была очевидна у крыс, получавших ≥ 40 мг/кг/день в течение четырех недель (относительное воздействие ≥ 2,9). Не было никаких признаков гепатотоксичности в 13-недельном исследовании на крысах при относительном воздействии до 54 или на собаках. Сывороточные АЛТ и ГГТ были снижены в группах со средней и высокой дозой в 13-недельном исследовании на собаках. Вместе с клиническими данными, которые не показали нежелательных явлений со стороны печени, представляется, что гепатотоксичность, наблюдаемая в четырехнедельном исследовании на крысах, имеет ограниченную клиническую значимость.

У крыс, получавших ≥ 100 мг/кг/день (самки, относительное воздействие 22) и 300 мг/кг/день (самцы, относительное воздействие 23), наблюдалось уменьшение кортикальной и трабекулярной костей. Эти эффекты были обращены вспять после шести недель восстановления. Негативных эффектов на кости у собак не наблюдалось.

Воспаление, некроз и атрофия плоского эпителия кожи наблюдались у крыс, получавших ибрутиниб в дозе ≥ 150 мг/кг/сут (относительная экспозиция ≥ 20). Эти эффекты были минимальными по степени тяжести и обычно исчезали после периода восстановления.

Цитоплазматическая вакуолизация в гипофизе чаще наблюдалась у самцов крыс, получавших 30-300 мг/кг/день в течение 13 недель (относительное воздействие ≥ 2,6). Частота уменьшилась после шестинедельного выздоровления, а тяжесть осталась минимальной.

В ходе исследований наблюдались небольшие, но значимые изменения гематологических параметров. У животных, получавших высокие дозы ибрутиниба в течение 13 недель, наблюдалось увеличение числа ретикулоцитов, связанное со снижением эритроцитов, гемоглобина и гематокрита (у собак) или снижением среднего объема эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (крысы). Аналогичные наблюдения были сделаны в исследованиях меньшей продолжительности. Эффекты, как правило, были обратимыми, но повышенное количество ретикулоцитов оставалось после шести (крысы) или 13 (собаки) недель восстановления. Повышенное соотношение миелоидных и эритроидных клеток также наблюдалось в костном мозге самок крыс, получавших ≥ 10 мг/кг/день в течение четырех недель.

У крыс и собак обычно наблюдали увеличение числа нейтрофилов и/или крупные неокрашенные клетки. Общее количество лейкоцитов было более изменчивым: некоторые исследования показали увеличение количества, а другие – снижение [4].

**Таблица 3-7**. Изучение токсичности многократных доз [5]

| **Исследование**  **GLP - статус Длительнось** | **Вид животного/Пол/Количество/Группа** | **Доза/Путь введения** | **NOEL/ NOAEL**  **(мг/кг/ сут)** | **Основные изменения** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 07-146-R-PO- TXI  не-GLP  14 дней | SD крысы 4 M/F | 0, 10, 200  мг/кг/сут суспензия  пероральный желудочный зонд | - | ≥ 10 мг/кг  Лейкоциты↓ лимфоциты↓ альбумин↓  F: эритроциты↓гемоглобин↓, гематокрит↓  200 мг/кг АЛТ↑, ЩФ (F)↓ |
| 11-042-R-PO- TX  GLP  14 дней | SD крысы 10 M/F | 0, 12, 35, 120  мг/кг/сут пероральный желудочный зонд | 12  мг/кг/сут | ≥12мг/кг К↓,  ≥36 мг/кг  Ацинарная атрофия поджелудочной железы F: общий белок ↓, M: HT↓  120 мг/кг HDW ↑, гематокрит ↓  М: MCV↓, Ж: нейтрофилы↑  АЛТ↑, альбумин ↓ Са↓, общий белок↓ ЩФ ↓ |
| 06-017-R-PO- TX  GLP  28/29 дней | SD крысы Main study:  10 M/F  Период восстановления (28 дней):  5 M/F в группе 1 и 4 | 0, 2.5, 40 и  300 (M) or 150  (F) мг/кг/сут пероральный желудочный зонд | 2.5  мг/кг/сут | ≥40 мг/кг АЛТ↑ (F)  Лимфоидная гиперплазия нижнечелюстного лимфатического узла (М)  Гепатоцеллюлярный некроз (1 самка)  300/150 мг/кг  1 самец найден мертвым (день 16)  мягкие фекалии  потребления пищи↓, набор массы тела↓(M)  гемоглобин ↓, гематокрит ↓, MCV ↓, лифмоциты ↓, ретикулотциты ↑, нейтрофилы↑, моноциты ↑,  АСТ↑, альбумин ↓, общий белок ↓ и глобулин ↓(М),  Увеличенные нижнечелюстные лимфатические узлы = лимфоидная гиперплазия, масса тимуса ↓ (M), масса печени ↑ (F),  Гепатоцеллюлярный некроз  Лимфоидное истощение селезенки, одноклеточный некроз тимуса  Плоскоклеточная гиперплазия железистого желудка  Кожа; эпидермальный некроз, поверхностные экссудаты, кожный абсцесс, воспаление (острое и подострое) |
| 10-068-R-PO- TX  GLP  13 недель | SD крысы 15 M/F  Период восстановления (6 недель)  5 M/F группы 1, 3 и 4 | 0, 30, 100,  300/175\*  мг/кг/сут пероральный желудочный зонд | 30  мг/кг/сут | ≥30 мг/кг  F: покраснение лица  Атрофия ацинусов поджелудочной железы (легкая степень)  ≥100 мг/кг  Мягкий кал, покраснение лица нейтрофилы ↑ (M), моноциты ↑ (M), ретикулотциты (F)↑ RDW(F)↑  альбумин ↓, общий белок ↓, АЛТ↑(M), глобулин↓(F), билирубин ↓(F), глюкоза↓(F)  Кортикальная и трабекулярная кости ↓(F) Атрофия ацинусов поджелудочной железы (умеренная)  300/175 мг/кг  Смертность 7M/1F, связанная с: лимфоидным истощением,  воспаление и изъязвление кишечника,  общее тяжелое клиническое состояние, потребление пищи↓ (М)  ретикулоциты↑, нейтрофилы↑, моноциты↑, HDW (F)↑, MCV(F)↓, MCH(F)↓, MCHC(F)↓  М: глобулин↓, триглицериды↓, мочевина↑, фосфор↑(F), Ca ↓(F)  Корковая и трабекулярная кости ↓, лимфоидное истощение, лимфатические узлы, селезенка и вилочковая железа (F), атрофия плоского эпителия кожи, влагалища, пищевода,  желудок-> изъязвление нежелезистого желудка (F), изъязвление/воспаление кишечника (F)  ≥50 мг/кг  дефекация↓, мягкий/мелкий кал, масса тела ↓, потребление пищи↓  Тяжесть клинических признаков увеличивается с увеличением дозы |
| 11-136-B-PO- TXE  Non-GLP  7 дней | небеременные NZW кролики  3 F/группа | 0, 50, 100, 200  мг/кг/сут  пероральный желудочный зонд | - | ≥50 мг/кг  дефекация↓, мягкий/мелкий кал, масса тела ↓, потребление пищи ↓  Тяжесть клинических признаков увеличивается с увеличением дозы |
| 11-043-D-PO- TX  GLP  14 дней | Собаки Бигль  3 M/F | 0, 4, 12 и 40  мг/кг  пероральный желудочный зонд | 40 мг/кг | ≥4 мг/кг  Масса печени ↑(M), гепатоцеллюлярный гликоген↑(M)  ≥12 мг/кг Мягкие фекалии (М)  40 мг/кг:  Мягкие фекалии  Масса печени↑, гепатоцеллюлярный гликоген↑ |
| 06-018-D-PO- TX  GLP  28 дней | Собаки Бигль  3 M/F  +2 M/F в течение 29 дней  Период восстановления в группах 1 и 4 | 0, 1.5, 24, 150  мг/кг/сут пероральный желудочный зонд | 1.5  мг/кг/сут | ≥24 мг/кг  EOS↓(F), ЩФ↓, АЛТ↓, ГГТ↓  Почка; инфаркты 1/3 женского пола  150 мг/кг:  Мягкий кал/диарея  лейкоциты↑ (F), нейтрофилы↑(F), моноциты↑(F), лимфоциты↓, базофилы↓  альбумин↓, общий белок↓, отношение альбумин/глобулин↓, АСТ↑(F)  Дистрофия роговицы (3/6 животных)  Воспаление слизистой оболочки кишечника  Почки; инфаркт 2/3 самки |
| 10-069-D-PO- TX  GLP  13 недель | Собаки Бигль  3 M/F  + 3 M/F в течение 91 дня  Период восстановления в группах 1, 3 и 4 | 0, 30, 80/60,  220/120\*\* мг/кг/сут  пероральный желудочный зонд | 30  мг/кг/сут | ≥30 мг/кг  Небольшое снижение потребления пищи  ≥80/60 мг/кг:  Эвтаназия 1 самца  Мягкий кал/диарея, рвота, повреждение десен; бледность или покраснение, приподнятые красные/бледные участки  Набор массы тела↓, потребление пищи ↓  Интервал RR увеличен  альбумин↓, альбумин/глобулин↓, АЛТ↓, ГГТ↓, глобулин↑  Острое воспаление кишечника, дегенерация гладкой мускулатуры (желудок), пейеровых бляшек: лимфоидное истощение  220/120 мг/кг:  Эвтаназия 1 самца  потеря массы тела,  Дистрофия/дегенерация роговицы (1 самец)  эритроцитоы↓, гемоглобин↓, гематокрит↓, MCH↓, RDW↑, HDW↑, нейтрофилы↑, лимцфициты↓  общий белок↑(F), АЧТВ↑(F), глюкоза↓ |
| **Примечание:**  RDW - ширина распределения эритроцитов; HDW - ширина распределения концентрации гемоглобина в эритроцитах. | | | | |

Результаты шестимесячного исследования токсичности на крысах при пероральном введении (TOX 10827) представлены в табл. 3-8.

**Таблица 3-8.** Дизайн исследования TOX 10827 [22].

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Животные/количество**  **/пол/группа** | **Доза (мг/мг/сут)/ путь введения/лекарственная форма** | **Длительность** | **NOAEL**  **(мг/кг/сут)** | **Исследование, GLP** |
| Крысы/20M,20F | 0, 25, 50,  100M/80F/перорально/0,5% MC, 0,1%SLS | 6-месяцев + 1-месяцев период восстановления | 100M/50F | 14-057-R-PO-TX, GLP |
| **Примечание:**  M – самцы, F – самки. | | | | |

Никаких побочных эффектов не наблюдалось у самцов при любой дозе ибрутиниба. У самок доза ибрутиниба 80 мг/кг/сутки считалась неблагоприятной из-за умеренного влияния на среднюю массу тела и среднюю прибавку массы тела, а также из-за единичной преждевременной смерти неопределенной этиологии (без продромальных признаков). Влияние на параметры массы тела самок: продемонстрировало частичное восстановление в течение 1-месячной фазы восстановления без дозирования. Меньшая масса селезенки наблюдалась у самцов во всех группах, получавших ибрутиниб, и у самок в группе, получавшей 80 мг/кг/день, при окончательном вскрытии. Уменьшение веса печени, гипофиза и надпочечников наблюдалось у самок во всех дозовых группах при терминальной аутопсии. Связанные с ибрутинибом изменения параметров клинической патологии ограничивались минимальным, неблагоприятным, дозозависимым, укороченным временем свертывания крови (протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время) у самцов с дозой ≥25 мг/кг/сутки при прекращении лечения. Время коагуляции было таким же, как и в контроле после периода восстановления. Связанные с препаратом неблагоприятные микроскопические изменения в поджелудочной железе (ацинарная атрофия или кровоизлияние от минимальной до легкой) наблюдались во всех дозовых группах, включая контрольную группу, при терминальной аутопсии с несколько большей частотой и тяжестью у самцов по сравнению с самками.

Результаты девятимесячное исследование токсичности у собак при пероральном введении (TOX10828) представлены в табл. 3-9.

**Таблица 3-9.** Дизайн исследования TOX10828 [22].

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Животные/количество**  **/пол/группа** | **Доза (мг/мг/сут)/ путь введения/лекарственная форма** | **Длительность** | **NOAEL**  **(мг/кг/сут)** | **Исследование, GLP** |
| Собаки/  4-6M, 4-6F | 0, 30, 50, 80/ перорально /0.5% MC, 0.1%SLS | 9-месяцев + 1-месяцев период восстановления | 90 | 14-060-D-PO-TX, GLP |
| **Примечание:**  M – самцы, F – самки. | | | | |

Никаких побочных эффектов не было отмечено при дозе 80 мг/кг/день ни у самцов, ни у самок. Неблагоприятные изменения, связанные с лечением, включали более низкую среднюю массу тела и увеличение массы тела у леченных самцов, а также незначительные изменения в гематологических и клинических биохимических параметрах как у самцов, так и у самок. Снижение циркулирующих лимфоцитов и истощение лимфоидной ткани от минимального до легкого (пейеровы бляшки) считались неблагоприятными и относились к предполагаемой фармакологии ибрутиниба.

### 3.3.3. Генотоксичность

Ибрутиниб не проявлял генотоксичности *in vitro* в анализах обратной бактериальной мутации (Ames) и хромосомных аберраций в клетках млекопитающих (СНО). Ибрутиниб также не проявлял кластогенности *in vivo* в анализе микроядер эритроцитов костного мозга мышей в дозах до 2000 мг/кг [2 – 4].

**Таблица 3-10.** Исследование генотоксичности [5].

| **Тип тестирования/название исследования /GLP** | **Тест система** | **Концентрации/ Диапазон концентраций/ Система метаболизма** | **Результаты Положительные/отрицательные/сомнительные** |
| --- | --- | --- | --- |
| Генные мутации у бактерий,  06-027-Sal-X-MU, GLP | *S. typhimurium* штаммы TA98, TA100, TA1535  и *E. coli*  штамм WP2 uvrA | 0, 15, 5.0, 15, 50,  150, 500, 1500, 5000  мкг/планшет, +/- Aroclor 1254-индуцированная печень крысы S9 | Положительных мутагенных реакций не наблюдалось. Преципитаты наблюдались, начиная с уровней доз 500 или 1500 мкг/планшет. |
| Генные мутации в клетках млекопитающих, 07-038-CHO-X-MU, GLP | CHO-клетки, 4 и 20 часов | 0, 5, 10, 12.5, 25,  32.5, 37.5 мкг/мл, +/- Aroclor 1254-индуцированная печень крысы S9 | Лот № SCR-182-77 (микронизированный, не-GMP) был признан положительным в отношении индукции структурных хромосомных аберраций и отрицательным в отношении индукции числовых хромосомных аберраций в клетках СНО как в неактивированных, так и в S9-активированных тест-системах. Лот № 082032 (клиническая партия) был признан отрицательным в отношении индукции структурных и числовых хромосомных аберраций в клетках СНО в S9-активированной тест-системе. |
| Генные мутации в клетках млекопитающих, 08-071-CHO-X-MU, GLP | CHO- клетки, 4 и 20 часов | 0, 5, 10, 20, 37.5  мкг/мл, +/- Aroclor- индуцированная печень крысы S9 | Отрицательный результат на индукцию структурных и числовых хромосомных аберраций |
| Хромосомные аберрации in vivo, 07-037-M-PO-MU | Мышь, микроядра в костном мозге | 0, 500, 1000, 2000  мг/кг | Отрицательный результат микроядерного анализа костного мозга мыши. |

### 3.3.4. Канцерогенность

Ибрутиниб не показал канцерогенность в 6-месячном исследовании на мышах rasH2 при пероральном приеме в дозах до 2000 мг/кг/сут, в результате чего экспозиция примерно в 23 (самцы)–37 (самки) раз превышала экспозицию у людей при дозе 560 мг в сутки [3].

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

На основании данных на данных, полученных на животных, препарат может причинить вред плоду при введении беременной женщине. Ибрутиниб вызывал пороки развития у крыс при воздействии в 14 раз больше, чем у пациентов с MКЛ, и в 20 раз больше, чем у пациентов с ХЛЛ или МM, получавших ибрутиниб в дозе 560 мг в день и 420 мг в день соответственно. Снижение веса плода наблюдалось при более низких экспозициях [1].

#### 3.3.5.1. Влияние на фертильность и ранняя эмбриональная токсичность

Ибрутиниб ухудшает мужскую и/или женскую фертильность. У крыс масса матки снижалась, получавших препарат ≥ 100 мг/кг/сут в течение 13 недель. Дегенерация семенных канальцев яичка наблюдалась у одного самца, умершего после того, как он получил ибрутиниб в дозе 220/120 мг/кг/день.

Повышенная ранняя резорбция наблюдалась у крыс SD, получавших ≥ 80 мг/кг в период органогенеза (относительная экспозиция 14). Масса плода снижалась у потомства самок, получавших ≥ 40 мг/кг/день (относительная экспозиция 5,6).

**Таблица 3-11.** Исследование фертильности и раннего эмбрионального развития (TOX11002).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Животные/количество**  **/пол/группа** | **Доза (мг/мг/сут)/ путь введения/лекарственная форма** | **Длительность** | **NOAEL**  **(мг/кг/сут)** | **Исследование, GLP** |
| Крысы/  22M,22F | 0, 25, 50, 100/0.5% MC, 0.1%SLS | M: 4 недели перед спариванием, во время спаривания и до подтверждения оплодотворения.  F: 2 недели до спаривания, во время спаривания до 7-го дня предполагаемой беременности. | F0 M; 100,  F0 F; 100 | 14-205-R-PO-RP, GLP |

Не было обнаружено влияния на фертильность или репродуктивную способность у самцов или самок до максимальной протестированной дозы 100 мг/кг/день [эквивалентная доза человека (HED) 16 мг/кг] [22].

**Таблица 3-12.** Исследование развития эмбриона/плода у кроликов.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Животные/количество**  **/пол/группа** | **Доза (мг/мг/сут)/ путь введения/лекарственная форма** | **Длительность** | **NOAEL**  **(мг/кг/сут)** | **Исследование, GLP** |
| Кролики/  20 | 0, 5, 15, 45/0,5% MC, 0,1%SLS | G6-G19 | F0: 15 мг/кг,  F1:5 мг/кг | 13-133-B-PO-TT, GLP |

Шесть из 20 самок в группе, получавшей 45 мг/кг/день, продемонстрировали постоянную потерю массы тела, снижение выделения фекалий и резкое снижение потребления корма с начала введения дозы и далее, что привело к преждевременному умерщвлению (с 14 по 23 день) по гуманным причинам. Все остальные самки дожили до запланированного вскрытия на 28-й день беременности.

В группе, принимавшей 45 мг/кг/день, материнская токсичность была подтверждена значительным снижением средней прибавки массы тела и снижением потребления пищи в течение периода дозирования. В течение периода после введения дозы средняя прибавка массы тела и потребление пищи частично восстановились. В группе, получавшей 15 мг/кг/день, было отмечено незначительное снижение потребления пищи во время начальной фазы приема, но средняя масса тела и средний прирост массы тела оставались такими же, как и в группе, получавшей носитель.

В группах, принимавших 5 и 15 мг/кг/день, не было отмечено неблагоприятного воздействия на параметры помета. В группе, получавшей 45 мг/кг/день, материнская токсичность приводила к увеличению числа резорбций и, следовательно, к увеличению потерь после имплантации. На массу плода и соотношение полов в группах, которым вводили ибрутиниб, лечение ни при каком уровне дозы не влияло. Неблагоприятных внешних или внутренних воздействий на плод, связанных с лечением, не наблюдалось. В группах, получавших 15 и 45 мг/кг/день, наблюдалось статистически значимое и дозозависимое увеличение числа пометов с плодами со сросшимися грудными клетками, при этом пострадали 47,1% и 100% пометов соответственно. Резюмируя, ибрутиниб вызывает пороки развития как у крыс (сердце и крупные сосуды), так и у кроликов. Кроме того, у крыс наблюдалось увеличение скелетных вариаций [22].

#### 3.3.5.2. Эмбрио-фетальная токсичность

В общетоксикологических исследованиях, проведенных на крысах и собаках, пероральное введение ибрутиниба не приводило к неблагоприятному воздействию на репродуктивные органы [2].

Крысам вводили пероральные суточные дозы ибрутиниба в течение 4 недель до спаривания и во время спаривания самцам и за 2 недели до спаривания и во время спаривания самкам. Лечение самок крыс продолжали после беременности до 7-го дня беременности, а лечение самцов крыс продолжали до конца исследования. Никакого влияния на фертильность или репродуктивную способность у самцов и самок крыс не наблюдалось при приеме максимальной тестируемой дозы 100 мг/кг/день (человеческая эквивалентная доза [HED] 16 мг/кг) [2, 3].

Влияние ибрутиниба на развитие эмбриона и плода изучалось у беременных крыс, получавших пероральные дозы 10, 40 и 80 мг/кг/день во время органогенеза. В дозе 80 мг/кг/сутки (примерно в 18 раз выше AUC ибрутиниба и в 9,1 раза выше AUC метаболита дигидродиола по сравнению с пациентами, принимавшими дозу 420 мг в сутки) ибрутиниб ассоциировался с повышенной постимплантационной потерей и увеличением пороков развития внутренних органов (сердца и крупных сосудов). В дозе ≥40 мг/кг/сутки (приблизительно в 7,3 раза выше AUC ибрутиниба и в 3,9 раза выше AUC метаболита дигидродиола по сравнению с пациентами, принимавшими дозу 420 мг в сутки), ибрутиниб ассоциировался со снижением массы тела плода. Уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов (NOAEL) для эмбрионально-плодового развития крыс составлял 10 мг/кг/день (в 1,9 раза больше AUC ибрутиниба и в 1,0 раза больше AUC метаболита дигидродиола у пациентов, получавших 420 мг в день).

Ибрутиниб вводили перорально беременным крольчихам в период органогенеза в пероральных дозах 5, 15 и 45 мг/кг/сут. В дозе ≥15 мг/кг/день (в ≥2,8 раза выше AUC ибрутиниба и в ≥1,4 раза выше AUC метаболита дигидродиола у пациентов, получающих 420 мг в день), ибрутиниб ассоциировался с пороками развития скелета (сросшиеся грудины). В дозе 45 мг/кг/день (в 6,9 раза выше AUC ибрутиниба и в 4,6 раза выше AUC метаболита дигидродиола у пациентов, получающих 420 мг в день) ибрутиниб ассоциировался с повышенной потерей после имплантации. Материнская токсичность (т.е. снижение потребления пищи и веса тела) была очевидна при дозе 45 мг/кг/день. NOAEL для эмбрионально-плодового развития кролика составлял 5 мг/кг/день (в 1,1 раза больше AUC ибрутиниба и в 0,4 раза больше AUC метаболита дигидродиола у пациентов, получавших 420 мг в день) [2].

В исследовании на крысах ибрутиниб вводили ежедневно в течение 12 дней во время органогенеза (с 6 по 17 дни беременности). Кесарево сечение выполнено на 20-й день беременности (n = 25). Исследование на крысах выявило четкие доказательства эмбриофетальной летальности. Плацентарный перенос и экскреция ибрутиниба в молоко не оценивались.

#### 3.3.5.3. Влияние на пренатальное и постнатальное развитие

Прибавка массы тела матери снижалась при > 60 мг/кг/день. В потомстве самок, получавших ибрутиниб в дозе 80 мг/кг/день, наблюдались висцеральные пороки развития, висцеральные и скелетные вариации. Пороки развития затрагивали сердце и крупные кровеносные сосуды (декстрокардия, ретроэзофагеальная дуга аорты, персистирующий артериальный ствол, правосторонняя дуга аорты, прерванная дуга аорты) и были связаны с лечением ибрутинибом. Изменения скелета, связанные с лечением, включали неоссифицированные грудные кости 5 и 6 и снижение окостенения 13-го ребра (ребер), которое также увеличивалось при дозе 40 мг/кг/день. Скелетные эффекты могут быть вторичными по отношению к снижению роста плода. NOAEL для эмбриофетального развития крыс составлял 10 мг/кг/день (относительная экспозиция 1,3 и 1,0 для ибрутиниба и его метаболита дигидродиола соответственно). У кроликов NZW ранняя и поздняя резорбция увеличивались, а масса плода также снижалась после введения ибрутиниба в дозе 100 мг/кг/день во время органогенеза (относительная экспозиция 22) [4].

#### 3.3.5.4. Ювенильная токсичность

Нет данных.

### 3.3.6. Местная переносимость

Желудочно-кишечный тракт является одним из основных органов, подвергающихся токсическому воздействию ибрутиниба. Воспаление и изъязвление наблюдались при самых высоких дозах ибрутиниба в 13-недельных исследованиях в подвздошной, слепой, толстой и прямой кишках у крыс и собак, получавших ≥ 120 мг/кг/день. Дегенерация гладкой мускулатуры желудка наблюдалась у самок собак, получавших ≥ 120 мг/кг/день в течение 13 недель (коэффициент экспозиции 7). Другие признаки желудочно-кишечной токсичности включали отек желудка, гиперплазию, атрофию эпителия и изъязвление нежелезистого желудка, дилатацию кишечных крипт и желез, а также кровоизлияние в железистый желудок. Побочное действие ибрутиниба на желудочно-кишечный тракт было обратимым у обоих видов [4].

### 3.3.7. Токсикокинетика

Представлены данные о полном охвате воздействия ибрутиниба и основных человеческих метаболитов M21, M25, M34 и PCI-45227 (M37) на доклинические виды по сравнению с человеком [23].

**Таблица 3-13.** Токсикокинетические данные.

| **Вид/исследование** | **Уровень дозы**  **(мг/кг/сут)** | **День исследования** | **AUC**  **(нг\*ч/мл)** | | **AUC**  **животные/люди (420 мг/сут) Коэффициент экспозиции** | | **AUC**  **животные/люди (560 мг/сут) Коэффициент экспозиции** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | **M** | **F** | **M** | **F** | **M** | **F** |
| **Ибрутиниб** | | | | | | | | |
| Люди | 5,3  7,0 | 8 | 680  953 | |  |  |  |  |
| Крысы, 13-недель | 30 |  | 2480 | 19712 | 3,6 | 29 | 2,6 | 21 |
| 100 |  | 5506 | 20661 | 8,1 | 30 | 5,8 | 22 |
| 175 |  |  | 51549 |  | 76 |  | 54 |
| 300 |  |  | 21732 |  | 32 |  | 23 |
| Крысы, 6-месяцев | 25 | 177 | 1640 | 2990 | 2,4 | 4,4 | 1,7 | 3,1 |
| 50 |  | 2970 | 6820 | 4,4 | 10 | 3,1 | 7,2 |
| 100M, 80F |  | 4430 | 11200 | 6,5 | 16 | 4,6 | 12 |
| Собаки, 13- недель | 30 |  | 377 | 1683 | 0,6 | 2,5 | 0,4 | 1,9 |
| 60 |  | 3414 | 2211 | 5,0 | 3,3 | 3,6 | 2,3 |
| 120 |  | 12179 | 6628 | 18 | 9,7 | 13 | 7,0 |
| Собаки, 9-месяцев | 30 | 271 | 343 | 221 | 0,5 | 0,3 | 0,4 | 0,2 |
| 50 |  | 370 | 571 | 0,5 | 0,8 | 0,4 | 0,6 |
| 80 |  | 2990 | 3590 | 4,4 | 5,3 | 3,1 | 3,8 |
| Кролики, эмбрио-фетальное развитие | 5 | 19f |  | 714 |  | 1,1 |  | 0,7 |
| 15 |  |  | 1920 |  | 2,8 |  | 2,0 |
| 45 |  |  | 4670 |  | 6,9 |  | 4,9 |
| **M37 (PCI-45227)** | | | | | | | | |
| Люди | 5,3b | 8 | 1248 | |  |  |  |  |
| Крысы, 6-месяцев | 25 | 177 | 1330 | 2350 | 1,1 | 1,9 | 1,1 | 1,9 |
| 50 |  | 3210 | 5350 | 2,6 | 4,3 | 2,5 | 4,2 |
| 100M, 80F |  | 4400 | 8470 | 3,5 | 6,8 | 3,5 | 6,7 |
| Собаки, 9-месяцев | 30 | 271 | 267 | 152 | 0,2 | 0,1 | 0,2 | 0,1 |
| 50 |  | 257 | 324 | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,3 |
| 80 |  | 1140 | 1280 | 0,9 | 1,0 | 0,9 | 1,0 |
| Кролики, эмбрио-фетальное развитие | 5 | 19f |  | 553 |  | 0,4 |  | 0,4 |
| 15 |  |  | 1760 |  | 1,4 |  | 1,4 |
| 45 |  |  | 5760 |  | 4,6 |  | 4,6 |
| **M21** | | | | | | | | |
| Люди | 7,0b | 22 | 3170 | |  |  |  |  |
| Крысы, 6- месяцев | 25 | 42 | 411 | 461 |  |  | 0,1 | 0,1 |
| 50 |  | 912 | 1100 |  |  | 0,3 | 0,3 |
| 100M, 80F |  | 1330 | 1450 |  |  | 0,4 | 0,5 |
| Собаки, 9- месяцев | 30 | 42 | 620 | 582 |  |  | 0,2 | 0,2 |
| 50 |  | 517 | 1390 |  |  | 0,2 | 0,4 |
| 80 |  | 1600 | 2940 |  |  | 0,5 | 0,9 |
| Кролики, эмбрио-фетальное развитие | 5 | 19f |  | 24,6 |  |  |  | 0,01 |
| 15 |  |  | 56,2 |  |  |  | 0,02 |
| 45 |  |  | 102 |  |  |  | 0,03 |
| **M25** | | | | | | | | |
| Люди | 7,0b | 22 | 1910 | |  |  |  |  |
| Крысы, 6- месяцев | 25 | 42 | 57,2 | 37,1 |  |  | 0,03 | 0,02 |
| 50 |  | 129 | 91,5 |  |  | 0,07 | 0,05 |
| 100M, 80F |  | 221 | 130 |  |  | 0,12 | 0,07 |
| Собаки, 9- месяцев | 30 | 42 | 35,5 | 39,5 |  |  | 0,02 | 0,02 |
| 50 |  | 19,4 | 75,4 |  |  | 0,01 | 0,04 |
| 80 |  | 54,7 | 92,2 |  |  | 0,03 | 0,05 |
| Кролики, эмбрио-фетальное развитие | 5 | 19f |  | 667 |  |  |  | 0,3 |
| 15 |  |  | 1630 |  |  |  | 0,9 |
| 45 |  |  | 4210 |  |  |  | 0,05 |
| **M34** | | | | | | | | |
| Люди | 7,0b | 22 | 1500 |  |  |  |  |  |
| Крысы, 6- месяцев | 25 | 42 | 47,2 | 42,2 |  |  | 0,03 | 0,03 |
| 50 |  | 115 | 156 |  |  | 0,08 | 0,1 |
| 100M, 80F |  | 199 | 265 |  |  | 0,13 | 0,18 |
| Собаки, 9- месяцев | 30 | 42 | 396 | 215 |  |  | 0,3 | 0,1 |
| 50 |  | 232 | 982 |  |  | 0,2 | 0,7 |
| 80 |  | 989 | 1620 |  |  | 0,6 | 1,1 |
| Кролики, эмбрио-фетальное развитие | 5 | 19f |  | 93,8 |  |  |  | 0,1 |
| 15 |  |  | 335 |  |  |  | 0,7 |
| 45 |  |  | 1350 |  |  |  | 1,1 |
| **Примечание:**  M – самцы, F – самки. | | | | | | | | |

У крыс и кроликов метаболиты ибрутиниба М21, М25 и М34 демонстрируют субклиническое воздействие. Однако в последующем 4-недельном исследовании GLP (14-239-M-PO-TX (TOX10814) на гибридных мышах CByB6F1 (нетрансгенных однопометниках Tg.rasH2), представленных в процедуре EMEA/H/C/003791/II/0018, проведенном в качестве исследования по определению диапазона доз для 6-месячного исследования канцерогенности Tg.rasH2, для каждого из этих метаболитов были достигнуты максимальная наблюдаемая концентрация (Cmax) и площадь под кривой концентрация-время (AUC), превышающие значения, наблюдаемые у людей. Уровень отсутствия наблюдаемых побочных эффектов у мышей (NOAEL) в этом исследовании был наивысшей введенной дозой (1000 мг/кг/день) [23].

### 3.3.8. Прочие исследования

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Основываясь на оценке УФ-спектра, фотостабильности и данных о распределении у животных, риск фототоксических реакций у людей, подвергшихся пероральному воздействию ибрутиниба, считается минимальным. В то время как УФ-спектр поглощения простирается на низком уровне до 330 нм, максимумы поглощения видны при 259 и 287 нм, которые находятся за пределами диапазона 290-700 нм электромагнитного спектра, что связано с возможной фототоксичностью. Поглощение выше 290 нм минимально и составляет всего 9% от общего поглощения при длинах волн от 200 до 800 нм. Кроме того, фотострессовое исследование ибрутиниба с использованием ксеноновой лампы в течение 4 дней в строгих условиях (в 27 раз превышающее норму ICH Q1B, указанную экспозицию 1,2 миллиона люкс в час) показало, что ибрутиниб в целом стабилен в этих условиях воздействия с примерно 2% деградацией.

Был проведен анализ фототоксичности *in vitro* в фибробластах мышей Balb/c 3T3 путем определения относительного снижения жизнеспособности (снижение поглощения нейтрального красного) клеток, подвергшихся воздействию исследуемого препарата в присутствии или в отсутствие УФ-облучения, который не показал фототоксического потенциала ибрутиниба. Данные ауторадиографии всего тела пигментированных крыс, которым перорально вводили радиоактивно меченый 14C-ибрутиниб, указывают на то, что небольшое количество тестируемого вещества или метаболитов распределяется в пигментированной и непигментированной коже и структурах глаза; 14C-ибрутиниб распределяется в коже и глазах крыс, и сигнал превышает уровень обнаружения в коже также через 336 часов. Накопления в коже не обнаружено [22].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

В рамках 13-недельного токсикологического исследования на крысах было проанализировано иммунофенотипирование в собранных образцах крови. Данные показывают связанный с лечением сдвиг процентного содержания Т-клеток и В-клеток с более низким процентным содержанием В-клеток и, как следствие, более высоким процентным содержанием Т-клеток и естественных клеток-киллеров в периферической крови. Специализированные исследования метаболитов не проводились. Данные по иммунной функции показывают, что ибрутиниб дозозависимым образом может ингибировать Т-зависимый гуморальный ответ и обратимо снижать концентрацию общего IgG после инъекции KLH (гемоцианин моллюска-замочной скважины). Такая токсичность иммунной функции согласуется с фармакологическим механизмом действия, данные указывают на восстановление после прекращения приема, и результаты не вызывают никаких опасений [22].

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

Ибрутиниб интенсивно метаболизируется при пероральном введении крысам и собакам. Всего был идентифицирован 41 метаболит. Основными циркулирующими веществами у человека были М21, М25, М34, PCI-45227 (дигидродиол) и неизмененный препарат. Системное воздействие активного метаболита PCI-45227 (по AUC) у пациентов и здоровых добровольцев было сравнимо с таковым у ибрутиниба.

Значения IC50 для ингибирующего действия ибрутиниба и метаболита дигидродиола PCI-45227 на ток канала hERG (427 и 4555 нг/мл соответственно) в 96 и 415 раз превышают соответствующие средние максимальные несвязанные концентрации в плазме в равновесном состоянии у людей, получающих дозу 560 мг/день, что указывает на низкий риск воздействия на реполяризацию желудочков у людей [22, 23].

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Структуры фактических примесей, обнаруженные на уровне или выше порога отчетности ICH, равного 0,05%, по крайней мере в 1 произведенной партии ибрутиниба при выпуске или во время тестирования стабильности, были установлены на основе масс-спектрометрии и/или анализов ЯМР. Также были установлены структуры потенциальных примесей, которые, как можно предположить, присутствуют в ибрутинибе на основе теоретических соображений. Всего было идентифицировано 22 фактических или потенциальных примеси. Оценена способность примесей проявлять мутагенную активность. Все примеси были классифицированы как немутагенные [22].

## Список литературы

1. NIH; DailyMed. Current Medication Information for Imbruvica (Ibrutinib) Capsule (Updated: February 2015). Available from, as of July 22, 2015: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0dfd0279-ff17-4ea9-89be-9803c71bab44#S1.4>.
2. <https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046525.PDF> [дата обращения 25.07.2022].
3. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/205552s033,210563s010lbl.pdf> [дата обращения 25.07.2022].
4. <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ibrutinib-160202.pdf> [дата обращения 25.07.2022].
5. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imbruvica-epar-public-assessment-report_en.pdf> [дата обращения 25.07.2022].
6. Chadwick et al. Occurrence of Spontaneous Pancreatic Lesions in Normal and Diabetic Rats: A Potential Confounding Factor in the Nonclinical Assessment of GLP-1–Based Therapies. Diabetes 2014;63:1303-1314.
7. <https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-afatinib-dimaleate> [дата обращения 17.05.2022].
8. Bruton O.C., Apt L., Gitlin D., Janeway C.A. Absence of serum gamma globulins. AMA Am J Dis Child 1952;84(5):632–6. PMID: 12984834.
9. Singh J., Petter R.C., Kluge A.F. Targeted covalent drugs of the kinase family. Curr Opin Chem Biol 2010;14(4):475–80. DOI: 10.1016/j.cbpa.2010.06.168.
10. Е.А. Никитин, В.И. Воробьев, М.А. Пантелеев, Г.Е. Гендлин, В.В. Птушкин. Как применять ибрутиниб // Онкогематология. 2017. №1 (Том 12). С. 33-43.
11. de Weers M., Verschuren M.C., Kraakman M.E. et al. The Bruton's tyrosine kinase gene is expressed throughout B cell differentiation, from early precursor B cell stages preceding immunoglobulin gene rearrangement up to mature B cell stages. Eur J Immunol 1993;23(12):3109–14. DOI: 10.1002/eji.1830231210.
12. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibrutinib> [дата обращения: 25.07.2022]
13. Du, Beibei; Chakraborty, Praloy; Azam, Mohammed Ali; MassÃ©, StÃ©phane; Lai, Patrick F.H.; Niri, Ahmed; Si, Daoyuan; Thavendiranathan, Paaladinesh; Abdel-Qadir, Husam; Billia, Filio; Nanthakumar, Kumaraswamy (2020). *Acute Effects of Ibrutinib on Ventricular Arrhythmia in Spontaneously Hypertensive Rats. JACC: CardioOncology, 2(4), 614–629.* doi:10.1016/j.jaccao.2020.08.012.
14. McMullen JR, Boey EJ, Ooi JY, Seymour JF, Keating MJ, Tam CS. Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood.* 2014; 124(25):3829-3830.
15. Xiao L, Salem JE, Clauss S. Ibrutinib-mediated atrial fibrillation attributable to inhibition of C-terminal Src kinase. *Circulation.* 2020; 142(25):2443-2455.
16. Tuomi JM, Xenocostas A, Jones DL. Increased susceptibility for atrial and ventricular cardiac arrhythmias in mice treated with a single high dose of Ibrutinib. Can J Cardiol. 2018;34(3):337–341.
17. Jiang L, Li L, Ruan Y, et al. Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. Heart Rhythm. 2019 doi: 10.1016/j.hrthm.2019.04.008.
18. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood.*2012;119(5):1182–1189.
19. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA.*2010;107(29):13075–13080. Important preclinical work that provided the rationale for exploring ibrutinib in the clinic
20. Davids MS, Brown JR. Ibrutinib: a first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. Future Oncol. 2014 May;10(6):957-67. doi: 10.2217/fon.14.51. PMID: 24941982; PMCID: PMC4632638.
21. Australian Public Assessment Report for ibrutinib Proprietary Product Name: Imbruvica Sponsor: Janssen-Cilag Pty Ltd. 2016 <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ibrutinib-160202.pdf>
22. CHMP assessment report Imbruvica International non-proprietary name: ibrutinib Procedure No.: EMEA/H/C/003791/0000. 24 July 2014 EMA/CHMP/645137/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
23. Assessment report Invented name: Imbruvica International non-proprietary name: ibrutinib Procedure No. EMEA/H/C/003791/II/0016. EMA/373867/2016
24. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH APPLICATION NUMBER: 205552Orig1s000 PHARMACOLOGY REVIEW(S).

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата DT-IBR, капсулы, 140 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат DT-IBR, разработанный АО «Р-Фарм», Россия, представляет собой воспроизведенный препарат ибрутиниба, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Имбрувика®, капсулы, 140 мг (производитель: Каталент СТС ЛЛС, США/ Силаг АГ, Швейцария; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия), которому DT-IBR полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, а также по лекарственной форме и дозировке. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата ибрутиниба.

Ибрутиниб быстро всасывается в ЖКТ. Пик плазменной концентрации (Cmax) достигается через 1–2 ч после приема препарата, всасывание полностью завершается через 2,5 ч. Фармакокинетика ибрутиниба существенно меняется под влиянием еды, в особенности жирной. Жирная пища повышает пиковую концентрацию ибрутиниба в 2–4 раза, а площадь под кривой примерно в 2 раза. Связывание ибрутиниба с белками плазмы человека in vitro составило 97,3% без зависимости от концентрации в диапазоне от 50 до 1000 нг/мл. Объем распределения (Vd) составил 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (Vd,ss/F) составляет приблизительно 10 000 л. Связывание метаболита дигидродиола с белками плазмы человека in vitro составляет 91% при 475 нг/мл. Доля несвязанного ибрутиниба обратно пропорциональна уровням α1-кислого гликопротеина и альбумина в плазме человека. *In vitro* ибрутиниб обратимо и ковалентно связывается с сывороточным альбумином человека и, в меньшей степени, с α1-кислотным гликопротеином.

Ибрутиниб интенсивно метаболизируется, главным образом, цитохромом Р450, CYP3A, с образованием заметного метаболита дигидродиола с ингибирующей активностью в отношении БТК примерно в 15 раз ниже, чем у ибрутиниба. Системное стационарное воздействие метаболита дигидродиола в 2,5 раза выше, чем у исходного препарата у пациентов, получающих суточную дозу 420 мг. Другие основные циркулирующие метаболиты обладают низкой или незначительной активностью в отношении BTK, а активность M21 не изучалась. Устойчивое воздействие этих метаболитов неизвестно.

Исследования *in vitro* показывают, что участие CYP2D6 в окислительном метаболизме ибрутиниба незначительно. В рамках исследования баланса массы у людей два субъекта, генотипированные как медленные метаболизаторы CYP2D6, показали аналогичный фармакокинетический профиль, как у четырех интенсивных метаболизатора [25].

Внутривенный клиренс составил 62 и 76 л/ч натощак и после еды соответственно. В соответствии с высоким эффектом первого прохождения кажущийся пероральный клиренс составляет примерно 2000 и 1000 л/ч натощак и после еды соответственно.

Период полувыведения ибрутиниба составляет от 4 до 6 часов. Период полувыведения метаболита дигидродиола составляет от 6 до 11 часов. По сравнению с однократной дозой ибрутиниба наблюдалось менее чем двукратное накопление как исходного соединения, так и метаболита дигидродиола при ежедневном режиме приема.

После однократного перорального приема 140 мг ибрутиниба, смешанного с [14C]-ибрутинибом, у здоровых добровольцев примерно 90 % радиоактивности выводилось в течение 168 часов, при этом большая часть (80 %) выводилась с калом и менее 10 % приходилось на мочу. На долю неизмененного ибрутиниба приходилось примерно 1% продукта экскреции с радиоактивной меткой в фекалиях и ни одного в моче, а остальная часть дозы представляла собой метаболиты.

Проводилось несколько многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность препарата.

RESONATE™ (PCYC-1112) - многоцентровое, международное, рандомизированное исследование по использованию ибрутиниба в качестве монотерапии (перорально) по сравнению с офатумумабом (внутривенно) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой (n=391). Результаты исследования показали, что в течение 9,4 месяцев, монотерапия имбрутинибом существенно улучшила медиану выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость и частоту общего ответа в данной группе сложно излечимых пациентов.

Исследование HELIOS — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование 3 фазы, проводимое в 21 стране, в ходе которого оценивали безопасность и эффективность препарата «ибрутиниб» в сочетании с BR (ритуксимаб) у 578 пациентов с рецидивирующим или рефракторным ХЛЛ/ЛМЛ, которые получили ранее, как минимум, один курс терапии.  
За период последующего наблюдения продолжительностью 17 месяцев выживаемость без прогрессирования, по оценке ННК, была более длительной при применении препарата «ибрутиниб» + BR по сравнению с плацебо + BR (медиана не была достигнута по сравнению с 13,3 месяцами: ОР: 0,203, ДИ 95%: 0,150-0,276, P<0,0001).

Исследование iNNOVATE - это многоцентровое открытое субисследование у взрослых в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной макроглобулинемией Вальденстрема, рефрактерной к ритуксимабу и требующей лечения. Пациенты получали пероральный ибрутиниб в дозе 420 мг 1 раз в сутки до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 18,1 месяца (межквартальный интервал 17,5–18,9) доля пациентов с общим ответом составила 28 [90%] из 31 (22 [71%] пациентов имели большой ответ), расчетная 18-месячная выживаемость без прогрессирования составила 86% (95% ДИ 66–94), а расчетная 18-месячная общая выживаемость составила 97% (95% ДИ 79–100). Медиана гемоглобина на исходном уровне 10,3 г/дл (межквартильный интервал 9,3–11,7) увеличилась до 11,4 г/дл (10,9–12,4) после 4 недель лечения ибрутинибом и достигла 12,7 г/дл (11,8–13,4) на 49-й неделе. О клинически значимом улучшении по сравнению с исходным уровнем по шкале FACT-An, шкале подшкалы анемии и EQ-5D-5L сообщалось во время всех визитов после исходного уровня.

В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы PCYC-1121 (NCT01980628) оценивали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Результаты исследования II фазы PCYC-1121 применения ибрутиниба у ранее леченных пациентов с ЛМЗ продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов со всеми подтипами ЛМЗ (экстранодальной лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, нодальной и ЛМЗ селезенки).

В фазе 1b / 2 открытого исследования (PCYC-1129) с участием 42 пациентов с хронической реакцией “трансплант против хозина”, которые были стероидозависимыми или рефрактерными, была продемонстрирована активность и безопасность ибрутиниба, однократного ежедневного ингибитора тирозинкиназы Брутона. После медианы наблюдения в 26 месяцев (диапазон от .53 до 36,7 месяцев) наилучшая общая частота ответа во всей пролеченной популяции составила 69% (29 из 42), при этом 13 пациентов (31%) достигли полного ответа, а 16 пациентов (38%) - частичного ответа.

## 4.1. Фармакокинетика у человека

### 4.1.1. Всасывание

Ибрутиниб быстро всасывается в ЖКТ. Пик плазменной концентрации (Cmax) достигается через 1–2 ч после приема препарата, всасывание полностью завершается через 2,5 ч. Фармакокинетика ибрутиниба существенно меняется под влиянием еды, в особенности жирной. В исследовании J. de Jong и соавт. показано, что жирная пища повышает пиковую концентрацию ибрутиниба в 2–4 раза, а площадь под кривой примерно в 2 раза [2]. Время достижения пиковой концентрации также возрастает до 4 ч. Взаимодействие происходит, если прием пищи осуществляется за 30 мин до приема ибрутиниба или в течение 2 ч после приема. Иными словами, натощак всасывается на 40 % меньше препарата. Полагают, что эти изменения обусловлены усилением кровоснабжения кишечника во время и после приема еды. Авторы сделали вывод, что ограничения по приему ибрутиниба с едой не нужны [2].

### 4.1.2. Распределение

Связывание ибрутиниба с белками плазмы человека *in vitro* составило 97,3% без зависимости от концентрации в диапазоне от 50 до 1000 нг/мл. Объем распределения (Vd) составил 683 л, а кажущийся объем распределения в равновесном состоянии (Vd,ss/F) составляет приблизительно 10 000 л. Связывание метаболита дигидродиола с белками плазмы человека *in vitro* составляет 91% при 475 нг/мл. Доля несвязанного ибрутиниба обратно пропорциональна уровням α1-кислого гликопротеина и альбумина в плазме человека. *In vitro* ибрутиниб обратимо и ковалентно связывается с сывороточным альбумином человека и, в меньшей степени, с α1-кислотным гликопротеином [25].

S. Bernard и соавт. исследовали фармакокинетику ибрутиниба у 2 больных с мантийноклеточной лимфомой и поражением центральной нервной системы и нашли, что препарат проникает через гематоэнцефалический барьер. В спинномозговой жидкости обнаруживалось небольшое количество препарата

от 1 до 7 % от плазменной концентрации, однако это значительно превышает концентрацию полумаксимального ингибирования ибрутиниба [3].

Во всех описываемых авторами случаях достигнут клинический эффект. По данным C. Grommes и соавт., ибрутиниб высокоэффективен в лечении лимфом центральной нервной системы [4].

### 4.1.3. Метаболизм

Ибрутиниб интенсивно метаболизируется, главным образом, цитохромом Р450, CYP3A, с образованием заметного метаболита дигидродиола с ингибирующей активностью в отношении БТК примерно в 15 раз ниже, чем у ибрутиниба. Системное стационарное воздействие метаболита дигидродиола в 2,5 раза выше, чем у исходного препарата у пациентов, получающих суточную дозу 420 мг. Другие основные циркулирующие метаболиты включают М25 (окислительное раскрытие пиперидина с дальнейшим окислением до карбоновой кислоты), М34 (окислительное раскрытие пиперидина с дальнейшим восстановлением до первичного спирта), М23 (результат гидролиза амида) и М21 (гидроксилирование фенильный фрагмент с последующим сульфатированием). M23, M25 и M34 обладают низкой или незначительной активностью в отношении BTK, а активность M21 не изучалась. Устойчивое воздействие этих метаболитов неизвестно.

Исследования *in vitro* показывают, что участие CYP2D6 в окислительном метаболизме ибрутиниба незначительно. Исследования ферментативной кинетики *in vitro* показали, что скорость метаболизма ибрутиниба в его дигидродиоловый метаболит рекомбинантным CYP2D6 человека была ниже при фенотипе слабого метаболизатора по сравнению с фенотипом дикого типа. В рамках исследования баланса массы у людей два субъекта, генотипированные как медленные метаболизаторы CYP2D6, показали аналогичный фармакокинетический профиль, как у четырех интенсивных метаболизатора [25].

### 4.1.4. Выведение

Внутривенный клиренс составил 62 и 76 л/ч натощак и после еды соответственно. В соответствии с высоким эффектом первого прохождения кажущийся пероральный клиренс составляет примерно 2000 и 1000 л/ч натощак и после еды соответственно.

Период полувыведения ибрутиниба составляет от 4 до 6 часов. Период полувыведения метаболита дигидродиола составляет от 6 до 11 часов. По сравнению с однократной дозой ибрутиниба наблюдалось менее чем двукратное накопление как исходного соединения, так и метаболита дигидродиола при ежедневном режиме приема.

После однократного перорального приема 140 мг ибрутиниба, смешанного с [14C]-ибрутинибом, у здоровых добровольцев примерно 90 % радиоактивности выводилось в течение 168 часов, при этом большая часть (80 %) выводилась с калом и менее 10 % приходилось на мочу. На долю неизмененного ибрутиниба приходилось примерно 1% продукта экскреции с радиоактивной меткой в фекалиях и ни одного в моче, а остальная часть дозы представляла собой метаболиты [25].

### 4.1.5. Линейность фармакокинетики

Нет данных.

### 4.1.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

#### 4.1.6.1. Влияние возраста, массы тела, пола и расы

Фармакокинетические данные у пациентов, принимавших суточную дозу 420 мг, показали более высокую системную экспозицию ибрутиниба (площадь под кривой «концентрация-время» выше на 25% и максимальная максимальная концентрация на 50%) и метаболита дигидродиола (площадь под кривой «концентрация-время» выше на 48% и максимальная концентрация на 56%) в равновесном состоянии у пациентов старше 65 лет по сравнению с теми, кто моложе 65 лет.

Фармакокинетические данные у пациентов, принимавших суточную дозу 420 мг, показали примерно на 34 % более высокую экспозицию метаболита дигидродиола в равновесном состоянии у пациентов женского пола по сравнению с мужчинами, тогда как экспозиция ибрутиниба была сопоставимой. Популяционные данные фармакокинетики показали, что пол не оказывает существенного влияния на клиренс ибрутиниба из кровотока [25].

#### 4.1.6.2. Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не является противопоказанием к назначению препарата.

#### 4.1.6.3. Печеночная недостаточность

Ибрутиниб метаболизируется в печени. В исследовании с печеночной недостаточностью у пациентов без онкологических заболеваний, которым однократно вводили ибрутиниб в дозе 140 мг, данные показали 9- и 13-кратное увеличение экспозиции общего ибрутиниба и несвязанного ибрутиниба соответственно у пациентов с печеночной недостаточностью [25].

**4.1.7. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

Сильные ингибиторы CYP3A4 повышают площадь под кривой плазменной концентрации препарата более чем в 10 раз, что может усиливать токсичность ибрутиниба. Сильные индукторы CYP3A4, напротив, снижают площадь под кривой, сводя действие препарата к минимуму. При необходимости назначения пациенту сильных ингибиторов или индукторов CYP3A4 ибрутиниб можно временно отменить.

При этом известно, что перерыв в приеме более 8 последовательных дней существенно влияет на результаты лечения [5]. Препараты, влияющие на фармакокинетику ибрутиниба, указаны в таблице ниже.

Как ибрутиниб, так и его метаболит PCI-45227 являются слабыми индукторами изоферментов CYP450. В применяемых дозах они не влияют на фармакокинетику других препаратов. Ибрутиниб и его метаболит PCI-45227 ингибируют транспортеры P-гликопротеин (P-gp) и BCRP (breast cancer resistance protein – белок сопротивления раку молочной железы). В тех концентрациях, которые достигаются в организме после всасывания ибрутиниба, это ингибирование ничтожно и не имеет клинического значения.

Клинически значимо только подавление P-gp и BCRP в кишечнике, где создаются высокие локальные концентрации препарата. Совместный прием ибрутиниба с субстратами P-gp и BCRP повышает их концентрацию в крови. Этот эффект касается препаратов с «узким терапевтическим окном», например дигоксина, метотрексата, в какой-то степени дабигатрана. Поэтому прием этих препаратов и ибрутиниба необходимо развести во времени.

Ибрутиниб связывается с BTK необратимо. Эту особенность можно использовать при совместном назначении препаратов, фармакокинетически взаимодействующих с ним: достаточно развести прием этих лекарств во времени. Через 4–6 ч после приема концентрация ибрутиниба падает, но это уже неважно, поскольку основная масса препарата связывается с мишенью в первые часы приема, во время наивысшей концентрации препарата в крови.

В поисках оптимальной дозы R. H. Advani и соавт. исследовали эффективность и безопасность ибрутиниба в разных дозах, а также измеряли насыщаемость сайтов BTK в лимфоцитах с помощью высокоспецифичного флуоресцентно меченного деривата ибрутиниба методом вестерн-блоттинга [6]. Использовались два различных способа применения ибрутиниба.

При первом, прерывистом способе ибрутиниб назначался в течение 28 дней с 7-дневным перерывом. Доза препарата повышалась от 1,25 до 12,5 мг / кг в день. При втором, постоянном способе ибрутиниб назначался ежедневно в фиксированной дозе – 8,3 мг / кг или 560 мг до прогрессирования непереносимой токсичности, решения пациента или врача отменить ибрутиниб. Полная насыщаемость сайтов связывания ВТК была получена при назначении препарата в дозе 2,5 мг / кг в день. Максимально переносимая доза не была достигнута даже в группе пациентов, получавших ибрутиниб 12,5 мг / кг в день.

Дозы препаратов подобраны с учетом этих особенностей. В дозе не менее 2,5 мг / кг / день сайты связывания BTK заблокированы более чем на 90 % в течение 24 ч [6]. Активность CYP3A4 может существенно отличаться от пациента к пациенту. Эти различия также учтены в итоговой рекомендации. При ХЛЛ препарат назначается в дозе 420 мг независимо от массы тела.

При лимфоме из клеток мантийной зоны подобранная доза ибрутиниба составляет 560 мг в день. По данным R. H. Advani и соавт., назначение препарата пациентам с лимфомой мантийной зоны в этой дозе позволило добиться максимального эффекта и сопровождалось полным насыщением сайтов BTK [6]. Данных о том, что препарат накапливается при длительном приеме, нет [7].

**Таблица 4-1.** *Препараты, влияющие на фармакокинетику ибрутиниба [7]*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме** | | **Препараты, понижающие концентрацию ибрутиниба** |
| **Сильные ингибиторы CYP3А4** | **Умеренные ингибиторы CYP3А4** | **Сильные индукторы CYP3А4** |
| Итраконазол, кетоконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нелфинавир, индинавир, нефазодон, ритонавир, саквинавир, хлорамфеникол | Эритромицин, ципрофлоксацин, флуконазол, верапамил, вориконазол, амиодарон, дилтиазем, иматиниб, кризотиниб, фосампренавир, ампренавир, апрепитант, атазанавир | Карбамазепин, окскарбазепин, рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал,  препараты, содержащие экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) |

## 4.2. Фармакодинамика у человека

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона. Ибрутиниб образует ковалентную связь с цистеиновым остатком (Cys 481) в активном центре ТКБ, приводя к стойкому ингибированию ферментативной активности. ТКБ, являющаяся представителем семейства киназ Тес, выступает в качестве важной сигнальной молекулы антигенных рецепторов В-клеток и цитокиновых рецепторов. Сигнальный путь BCR задействован в патогенезе ряда В-клеточных злокачественных новообразований, включая лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, фолликулярную лимфому и В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому из малых лимфоцитов. Ключевая роль ТКБ в сигнальной активности В-клеточных поверхностных рецепторов приводит к активации сигнальных путей, необходимых для миграции В-клеток, их хемотаксиса и адгезии.

Ибрутиниб – это первый препарат в классе ингибиторов тирозинкиназы Брутона, который после активации В-клеточного рецептора играет роль в 2 принципиально важных параллельных процессах:

1) напрямую через CD79a/CD79b и активацию SYK-тирозинкиназы Брутона активирует фосфолипазу Сγ2, которая, в свою очередь, гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат с образованием диацилглицерола и,

соответственно, запусканием пути протеинкиназы С и

2) через CD19 и присоединение фосфоинозитол-3-киназы, затем фосфорилирование фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата с образованием фосфатидилино зитол-3,4,5-трифосфата, с которым связывается тирозинкиназа Брутона и запускаются MAPK, NFkB и другие сигнальные пути [24].

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Не проводились исследования по изучению фармакодинамического взаимодействия ибрутиниба [27].

Поскольку растворимость ибрутиниба зависит от рН, существует теоретический риск того, что лекарственные средства, повышающие рН желудка (например, ингибиторы протонной помпы), могут снижать экспозицию ибрутиниба. Это взаимодействие не изучалось *in vivo* [26].

## 4.3. Безопасность и эффективность

### 4.3.1. Клиническая эффективность

В клинической практике ибрутиниб применяется для лечения мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, хронической реакции «трансплантат против хозяина».

В исследовании эффективности и безопасности применения ибрутиниба у пациентов с мантийноклеточной лимфомой приняли участие 782 пациента. Первичными точками выступали ЧОО и ВПБ. По результатам исследовании ЧОО составлял порядка 70%, ВПБ составляла 14,6 мес.

В исследовании эффективности и безопасности применения ибрутиниба у 2850 пациентов с лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов. Конечными точками выступали ВБП, общая выживаемость, ЧОО. Препарат исследовался как при применении в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. ЧОО составляла от 42 до 95%. Выживаемость без прогрессирования была больше в группе ибрутиниба и составляла порядка 17 месяцев, либо выше.

В исследовании эффективности и безопасности применения ибрутиниба у 244 пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема. Препарат исследовался как при применении в качестве монотерапии, так и в комбинации с ритуксимабом. Результаты эффективности ЧОО составила 83%. В другом исследовании при медиане наблюдения 18,1 месяца (межквартальный интервал 17,5–18,9) доля пациентов с общим ответом составила 28 [90%].

В исследовании эффективности и безопасности применения ибрутиниба у 126 пациентов лимфомой маргинальной зоны медиана наблюдения составляла 19,4 месяца (первичный анализ), частота общего ответа ЧОО - 48%. Медиана длительности ответа не была достигнута, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,2 месяца. Данные исследования продемонстрировали углубление ответа в динамике: ЧОО увеличилась с 48% через год лечения до 58% через три года, а частота полного ответа – с 5% через год лечения до 10% через три года. Медиана общей выживаемости по истечении 33 месяцев наблюдения оставалась недостигнутой. Кроме того, медиана длительности устойчивого ответа составила 27,6 месяца, у 48% пациентов ответ сохранялся через 33 месяца.

В исследовании эффективности и безопасности применения ибрутиниба 42 пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина**»** после медианы наблюдения в 26 месяцев (диапазон от 0.53 до 36,7 месяцев) наилучшая общая частота ответа во всей пролеченной популяции составила 69% (29 из 42), при этом 13 пациентов (31%) достигли полного ответа, а 16 пациентов (38%) - частичного ответа.

#### 

#### 4.3.1.1. Мантийноклеточная лимфома

Безопасность и эффективность ибрутиниба у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой (МКЛ) оценивали в одном открытом многоцентровом исследовании фазы 2 (PCYC-1104-CA) с участием 111 пациентов. Средний возраст составил 68 лет (от 40 до 84 лет), 77% мужчин и 92% представителей европеоидной расы. Пациенты с функциональным статусом ECOG 3 или выше были исключены из исследования. Среднее время с момента постановки диагноза составило 42 месяца, а среднее количество предшествующих курсов лечения составило 3 (диапазон: от 1 до 5), в том числе 35% с предшествующей высокодозной химиотерапией, 43% с предшествующим лечением бортезомибом, 24% с предшествующим лечением леналидомидом и 11 % с предшествующей аутологичной или аллогенной трансплантацией стволовых клеток. На исходном уровне у 39% пациентов был объемный рак (≥5 см), у 49% была оценка высокого риска по упрощенному международному прогностическому индексу MCL (MIPI) и у 72% была прогрессирующая стадия (экстранодальное поражение и/или поражение костного мозга) при скрининге [9, 28].

Ибрутиниб вводили перорально в дозе 560 мг один раз в день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой в этом исследовании была общая частота ответов (ЧОО) по оценке исследователя.

**Таблица 4-2**. ЧОО и длительность ответа у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной МКЛ (исследование PCYC-1104-CA) [28]

| **Показатель** | **N=111** |
| --- | --- |
| ЧОО (%) | 67,6 |
| 95% ДИ (%) | (58,0; 76,1) |
| ПО (%) | 20,7 |
| ЧО (%) | 46,8 |
| Медиана продолжительности ответа (ПО+ЧО) (месяцы) | 17,5 (15,8, не достигнуто) |
| Медиана времени до первоначального ответа, мес (диапазон) | 1,9 (1,4-13,7) |
| Медиана времени до частичного ответа, мес (диапазон) | 5,5 (1,7-11,5) |
| **Примечание:**  ДИ - доверительный интервал; ПО - полный ответ; ЧОО - общая частота ответов; ЧО = частичный ответ. | |

Данные об эффективности были дополнительно оценены Независимым комитетом по обзору (IRC), который продемонстрировал ЧОО 69%, с частотой полного ответа (CR) 21% и частотой частичного ответа (PR) 48%. Медиана DOR, по оценкам IRC, составила 19,6 месяца. Общий ответ ибрутиниб не зависел от предшествующего лечения, включая бортезомиб и леналидомид, или основных факторов риска/прогноза, объемного заболевания, пола или возраста.

Безопасность и эффективность ибрутиниба были продемонстрированы в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании 3 фазы, включавшем 280 пациентов с МКЛ, которые ранее получали хотя бы один курс лечения (исследование MCL3001) [28]. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо ибрутиниба перорально в дозе 560 мг 1 раз в сутки в течение 21 дня, либо темсиролимуса внутривенно в дозе 175 мг в дни 1, 8, 15 первого цикла с последующим введением 75 мг в дни 1, 8, 15 каждого последующего цикла. 21-дневный цикл. Лечение в обеих группах продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Средний возраст составил 68 лет (от 34 до 88 лет), 74% мужчин и 87% представителей европеоидной расы. Среднее время с момента постановки диагноза составило 43 месяца, а среднее количество предшествующих курсов лечения составило 2 (диапазон: от 1 до 9), в том числе 51% с предшествующей высокодозной химиотерапией, 18% с предшествующим лечением бортезомибом, 5% с предшествующим лечением леналидомидом и 24 % с предшествующей трансплантацией стволовых клеток. На исходном уровне 53% пациентов имели объемную опухоль (≥5 см), 21% имели высокий риск по шкале Simplified MIPI, 60% имели экстранодальное заболевание и 54% имели поражение костного мозга при скрининге.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) оценивалась IRC в соответствии с пересмотренными критериями Международной рабочей группы (IWG) для неходжкинской лимфомы (НХЛ).

**Таблица 4-3**. Результаты эффективности у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным МКЛ (исследование MCL3001)

| **Конечная точка** | **Ибрутиниб, N=139** | **Темсиролимус, N=141** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **выживаемость без прогрессирования** | | | |
| Медиана выживаемости без прогрессирования (95% ДИ), (месяцы) | 14,6 (10,4; не определено) | 6,2 (4,2; 7,9) | |
| ОР = 0,43 [95% ДИ: 0,32; 0,58] | | |
| ЧОО (%) | 71,9 | | 40,4 |
| Значение p | p<0,0001 | | |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, ОР – отношение рисков. | | | |

У меньшей части пациентов, получавших ибрутиниб, наблюдалось клинически значимое ухудшение симптомов лимфомы по сравнению с темсиролимусом (27% по сравнению с 52%), а время до ухудшения симптомов было более медленным при применении ибрутиниба по сравнению с темсиролимусом (HR 0,27, p<0,0001) [28].

Проводилось исследование RESONATE™ (PCYC-1112) - многоцентровое, международное, рандомизированное исследование по использованию ибрутиниба в качестве монотерапии (перорально) по сравнению с офатумумабом (внутривенно) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой (n=391). Результаты исследования показали, что в течение 9,4 месяцев, монотерапия имбрутинибом существенно улучшила медиану выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость и частоту общего ответа в данной группе сложно излечимых пациентов. Показатель выживаемости без прогрессирования у пациентов, проходивших лечение ибрутинибом, показал 78%-е снижение риска наступления летальных исходов. Медиана выживаемости без прогрессирования при использовании офатумумаба составила 8,1 месяц и не смогла достичь результатов ибрутиниба. Медиана общей выживаемости не достигла подобных показателей ни в одной группе, но за 9,4 месяцев наблюдений было зафиксировано уменьшение на 57% риска наступления летальных исходов у пациентов, принимавших ибрутиниб. Результаты сопоставимы для всех групп пациентов, в том числе и для пациентов с делецией хромосомы 17p [8].

#### 

#### 4.3.1.2. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов

*Монотерапия*

Рандомизированное, многоцентровое, открытое исследование фазы 3 (PCYC-1115-CA) ибрутиниба в сравнении с хлорамбуцилом проводилось у пациентов в возрасте 65 лет и старше с ХЛЛ, ранее не получавших лечения [28]. Пациенты в возрасте от 65 до 70 лет должны были иметь по крайней мере одно сопутствующее заболевание, препятствующее использованию передовой химиоиммунотерапии флударабином, циклофосфамидом и ритуксимабом. Пациенты (n=269) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения ибрутиниба 420 мг в день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, либо хлорамбуцила в начальной дозе 0,5 мг/кг в 1 и 15 дни каждого 28-дневного цикла для достижения максимальной из 12 циклов, с учетом внутрибольничного увеличения дозы до 0,8 мг/кг в зависимости от переносимости. После подтвержденного прогрессирования заболевания пациенты, принимавшие хлорамбуцил, могли перейти на ибрутиниб. Средний возраст составил 73 года (от 65 до 90 лет), 63% мужчин и 91% представителей европеоидной расы.

У 91% пациентов исходный статус ECOG был равен 0 или 1, а у 9% — 2 балла по шкале ECOG. В исследование было включено 269 пациентов с ХЛЛ. На исходном уровне у 45% была поздняя клиническая стадия (стадия III или IV по Rai), у 35% пациентов была хотя бы одна опухоль ≥5 см, у 39% была исходная анемия, у 23% исходная тромбоцитопения, у 65% был повышен уровень β2-микроглобулина >3. 500 мкг/л, 47% имели CrCL <60 мл/мин, 20% пациентов имели del11q, 6% пациентов имели мутацию del17p/опухолевого белка 53 (TP53) и 44% немутированный IGHV.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцененная IRC в соответствии с критериями Международного семинара по ХЛЛ (IWCLL), показала 84% статистически значимое снижение риска смерти или прогрессирования.

Было отмечено статистически значимое устойчивое улучшение тромбоцитов или гемоглобина в популяции ITT в пользу ибрутиниба по сравнению с хлорамбуцилом. У пациентов с исходной цитопенией устойчивое гематологическое улучшение составило: тромбоциты 77,1% против 42,9%; гемоглобин 84,3% против 45,5% для ибрутиниба и хлорамбуцила соответственно [28].

**Таблица 4-4**. Результаты эффективности в исследовании PCYC-1115-CA.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Конечная точка** | **Ибрутиниб, N=136** | **Хлорамбуцил,** **N=133** |
| **выживаемость без прогрессирования** | | |
| Количество событий (%) | 15 (11,0) | 64 (48,1) |
| Медиана (95% ДИ), месяцы | Не достигнута | 18,9 (14,1; 22,0) |
| ОР (95% ДИ) | 0,161 (0,091; 0,283) | |
| **ЧОО (полный ответ, частичный ответ)** | 82,4% | 35,3% |
| Значение P | <0,0001 | |
| **Общая выживаемость** |  | |
| Количество летальных исходов (%) | 3 (2,2) | 17 (12,8) |
| ОР (95% ДИ) | 0,163 (0,048; 0,558) | |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал, ОР – отношение рисков. | | |

*48-месячное наблюдение*

При среднем периоде наблюдения 48 месяцев в исследовании PCYC-1115-CA и его расширенном исследовании у пациентов в группе ибрутиниба наблюдалось снижение риска смерти или прогрессирования на 86% по оценке исследователя. Медиана ВБП по оценке исследователя не была достигнута в группе ибрутиниба и составила 15 месяцев [95% ДИ (10,22, 19,35)] в группе хлорамбуцила; (ЧСС = 0,14 [95% ДИ (0,09, 0,21)]). Оценка 4-летней ВБП составила 73,9% в группе ибрутиниба и 15,5% в группе хлорамбуцила соответственно.

ЧОО, оцененный исследователем, составил 91,2% в группе ибрутиниба по сравнению с 36,8% в группе хлорамбуцила. Частота полного ответа составила 16,2% в группе ибрутиниба по сравнению с 3,0% в группе хлорамбуцила. Во время долгосрочного наблюдения в общей сложности 73 пациента (54,9%), первоначально рандомизированных в группу хлорамбуцила, впоследствии получали ибрутиниб в качестве перекрестного лечения. Контрольная оценка Каплана-Мейера для общей выживаемости через 48 месяцев составила 85,5% в группе ибрутиниба.

Лечебный эффект ибрутиниба в исследовании PCYC-1115-CA был одинаковым у пациентов с высоким риском с мутацией del17p/TP53, del11q и/или немутированным IGHV [28].

*Комбинированная терапия*

Безопасность и эффективность ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, ранее не получавших лечения, были дополнительно оценены в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании 3 фазы (PCYC-1130-CA) препарата ибрутинибав комбинации с обинутузумабом по сравнению с хлорамбуцилом в комбинации с обинутузумабом. В исследование были включены пациенты в возрасте 65 лет и старше или моложе 65 лет с сопутствующими заболеваниями, сниженной функцией почек, определяемой клиренсом креатинина <70 мл/мин, или наличием мутации del17p/TP53. Пациенты (n=229) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо ибрутиниба 420 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, либо хлорамбуцила в дозе 0,5 мг/кг в 1 и 15 дни каждого 28-дневного цикла в течение 6 циклов. В обеих группах пациенты получали 1000 мг обинутузумаба в дни 1, 8 и 15 первого цикла с последующим лечением в первый день 5 последующих циклов (всего 6 циклов по 28 дней каждый). Первая доза обинутузумаба была разделена на 1-й день (100 мг) и 2-й день (900 мг). Средний возраст составил 71 год (от 40 до 87 лет), 64% мужчин и 96% представителей европеоидной расы. Все пациенты имели исходный статус ECOG 0 (48%) или 1-2 (52%). На исходном уровне у 52 % была поздняя клиническая стадия (стадия III или IV по Rai), у 32 % пациентов была выраженная опухоль (≥5 см), у 44 % — исходная анемия, у 22 % — исходная тромбоцитопения, у 28 % — CrCL <60 мл. /мин, а средний кумулятивный балл оценки заболеваемости для гериатрии (CIRS-G) составил 4 (диапазон от 0 до 12). На исходном уровне 65% пациентов имели ХЛЛ/ЛМЛ с факторами высокого риска (мутация del17p/TP53 [18%], del11q [15%] или немутированный IGHV [54%]).

Выживаемость без прогрессирования (ВБП) была оценена IRC в соответствии с критериями IWCLL, и составила 77% статистически значимое снижение риска смерти или прогрессирования в группе ибрутиниба. При среднем периоде наблюдения в исследовании 31 месяц медиана ВБП не была достигнута в группе ибрутиниб+обинутузумаб и составила 19 месяцев в группе хлорамбуцил+обинутузумаб [28].

**Таблица 4-5**. Результаты эффективности в исследовании PCYC-1130-CA

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Конечная точка** | **Ибрутиниб+** **обинутузумаб, N=113** | **Хлорамбуцил +** **обинутузумаб, N=116** |
| **Выживаемость без прогрессирования** | | | |
| Количество событий (%) | 24 (21,2) | 74 (63,8) |
| Медиана (95% ДИ), месяцы | Not reached | 19,0 (15,1; 22,1) |
| ОР (95% ДИ) | 0,23 (0,15; 0,37) | |
| ЧОО (%) | 88,5 | 73,3 |
| Полный отчет | 19,5 | 7,8 |
| Частичный ответ | 69,0 | 65,5 |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, ОР – отношение рисков. | | | |

Лечебный эффект ибрутиниба был одинаковым в популяции высокого риска ХЛЛ/ЛМЛ (мутация del17p/TP53, del11q или немутированный IGHV) с ВБП HR 0,15 [95% ДИ (0,09, 0,27)]. Оценки 2-летней ВБП для популяции высокого риска ХЛЛ/ЛМЛ составили 78,8% [95% ДИ (67,3, 86,7)] и 15,5% [95% ДИ (8,1, 25,2)] в группе ибрутиниба +обинутузумаб и группе хлорамбуцил+обинутузумаб, соответственно [28].

Безопасность и эффективность ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ или ЛМЛ, ранее не получавших лечения, дополнительно оценивались в рандомизированном многоцентровом открытом исследовании фазы 3 (E1912) ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом (**IR**) по сравнению со стандартными флударабином, циклофосфамидом, и химио-иммунотерапия ритуксимабом (FCR) [28]. В исследование были включены ранее не леченные пациенты с ХЛЛ или ЛМЛ в возрасте 70 лет и моложе. Пациенты с del17p были исключены из исследования. Пациенты (n=529) были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения либо ритуксимаба, либо FCR. Ибрутиниб назначалась в дозе 420 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Флударабин вводили в дозе 25 мг/м2, а циклофосфамид - в дозе 250 мг/м2 в дни 1, 2 и 3 циклов 1-6. Ритуксимаб был начат в цикле 2 для группы IR и в цикле 1 для группы FCR и вводился в дозе 50 мг/м2 в 1-й день первого цикла, 325 мг/м2 во 2-й день первого цикла и 500 мг/м2 в 1-й день из 5 последующих циклов, всего 6 циклов. Каждый цикл составлял 28 дней. Средний возраст составил 58 лет (диапазон от 28 до 70 лет), 67% мужчин и 90% представителей европеоидной расы. Все пациенты имели исходный статус работоспособности по шкале ECOG 0 или 1 (98%) или 2 (2%). На исходном уровне 43% пациентов имели Rai III или IV стадии и 59% пациентов имели ХЛЛ/ЛМЛ с факторами высокого риска (мутация TP53 [6%], del11q [22%] или немутированный IGHV [53%].

**Таблица 4-6**. Результаты эффективности в исследовании E1912.

| **Конечная точка** | **Ибрутиниб+ритуксимаб (IR)**  **N=354** | **Флударабин, циклофосфамид,**  **и ритуксимаб (FCR) N=175** |
| --- | --- | --- |
| **Выживаемость без прогрессирования** | | |
| Количество событий (%) | 41 (12) | 44 (25) |
| Прогрессирование заболевания | 39 | 38 |
| События смерти | 2 | 6 |
| Медиана (95% ДИ), месяцы | Не оценена (49,4; не оценена) | Не оценена (47,1; не оценена) |
| ОР (95% ДИ) | 0,34 (0,22; 0,52) | |
| Значение Pa | <0,0001 | |
| **Общая выживаемость** | | |
| Количество смертей (%) | 4 (1) | 10 (6) |
| ОР (95% ДИ) | 0,17 (0,05; 0,54) | |
| Значение Pa | 0,0007 | |
| **ЧОО** **(%)** | 96,9 | 85,7 |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, ОР – отношение рисков. | | |

Лечебный эффект ибрутиниба был одинаковым в популяции высокого риска ХЛЛ/ЛМЛ (мутация TP53, del11q или немутированный IGHV) с ВБП HR 0,23 [95% ДИ (0,13, 0,40)], p <0,0001. Оценки 3-летней ВБП для популяции высокого риска ХЛЛ/ЛМЛ составили 90,4% [95% ДИ (85,4, 93,7)] и 60,3% [95% ДИ (46,2, 71,8)] в группах IR и FCR соответственно [28].

*Комбинированная терапия фиксированной продолжительности*

Безопасность и эффективность терапии ибрутинибом фиксированной продолжительности в комбинации с венетоклаксом по сравнению с хлорамбуцилом в комбинации с обинутузумабом у пациентов с ХЛЛ, ранее не получавших лечения, оценивали в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CLL3011). В исследование были включены пациенты с ранее не леченным ХЛЛ в возрасте 65 лет и старше, а также взрослые пациенты в возрасте до 65 лет с показателем CIRS >6 или CrCL от ≥30 до <70 мл/мин. Пациенты с del 17p или известными мутациями TP53 были исключены. Пациенты (n=211) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения ибрутиниба в комбинации с венетоклаком или хлорамбуцила в комбинации с обинутузумабом. Пациенты в группе ибрутиниба плюс венетоклакс получали один препарат ибрутиниб в течение 3 циклов, а затем ибрутиниб в комбинации с венетоклаксом в течение 12 циклов (включая 5-недельный график титрования дозы). Каждый цикл составлял 28 дней. Ибрутиниб вводили в дозе 420 мг в день. Венетоклакс назначали ежедневно, начиная с 20 мг в течение 1 недели, затем в течение 1 недели в каждой дозе 50 мг, 100 мг и 200 мг, затем рекомендуемая суточная доза 400 мг. Пациенты, рандомизированные в группу хлорамбуцила и обинутузумаба, получали лечение в течение 6 циклов. Обинутузумаб вводили в дозе 1000 мг в дни 1, 8 и 15 в цикле 1. В циклах со 2 по 6 в день 1 вводили 1000 мг обинутузумаба. Хлорамбуцил вводили в дозе 0,5 мг/кг массы тела. в 1-й и 15-й дни циклов с 1 по 6. Пациенты с подтвержденным прогрессированием по критериям IWCLL после завершения любого из режимов с фиксированной продолжительностью могли ибрутинибом в качестве монотерапии. Средний возраст составил 71 год (от 47 до 93 лет), 58% мужчин и 96% представителей европеоидной расы. Все пациенты имели исходный статус ECOG 0 (35%), 1 (53%) или 2 (12%). Исходно у 18% пациентов был ХЛЛ с del 11q и у 52% — немутированный IGHV. При исходной оценке риска синдрома лизиса опухоли у 25% пациентов была высокая опухолевая масса. После 3 циклов вводной монотерапии ибрутинибом у 2% пациентов отмечалась высокая опухолевая нагрузка. Высокая опухолевая нагрузка определялась как любой лимфатический узел ≥10 см; или любой лимфатический узел ≥5 см и абсолютное количество лимфоцитов ≥25×109/л. Среднее время наблюдения за исследованием 28 месяцев [28].

**Таблица 4-7**. Результаты эффективности в исследовании CLL3011.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Конечная точка** | **Ибрутиниб +**  **венетоклакс, N=106** | **Хлорамбуцил + Обинутузумаб, N=105** |
| **Выживаемость без прогрессирования** |  |  |
| Количество событий (%) | 22 (20,8) | 67 (63,8) |
| Медиана (95% ДИ), месяцы | Не оценена (31,2; не оценена) | 21,0 (16,6; 24,7) |
| ОР (95% ДИ) | 0,22 (0,13; 0,36) | |
| Значение P | <0,0001 | |
| **Частота ПО (%)** | 38,7 | 11,4 |
| 95% ДИ | (29,4; 48,0) | (5,3; 17,5) |
| Значение P | <0,0001 | |
| **ЧОО (%)** | 86,8 | 84,8 |
| 95% ДИ | (80,3; 93,2) | (77,9; 91,6) |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, ПО – полный ответ, ОР – отношение рисков. | | |

Лечебный эффект ибрутиниба плюс венетоклакс был одинаковым в популяции высокого риска ХЛЛ (мутация TP53, del 11q или немутированный IGHV) с ВБП ОР 0,23 [95% ДИ (0,13, 0,41)].

При медиане наблюдения 28 месяцев не было существенной разницы между группами лечения, в общей сложности 23 случая смерти: 11 (10,4%) в группе ибрутиниба плюс венетоклакс и 12 (11,4%) в группе хлорамбуцила плюс обинутузумаб с общей выживаемостью HR 1,048 [95% ДИ (0,454, 2,419)]. Через 6 месяцев дополнительного наблюдения было зарегистрировано 11 (10,4%) и 16 (15,2%) случаев смерти в группах ибрутиниб плюс венетоклакс и хлорамбуцил плюс обинутузумаб, соответственно, с ОВ оценкой 0,760 [95% ДИ (0,352, 1,642) [28].

Безопасность и эффективность фиксированной продолжительности терапии ибрутинибом в комбинации с венетоклаксом у пациентов с ранее не леченным ХЛЛ были дополнительно оценены в когорте фазы 2 многоцентрового двухэтапного исследования (PCYC-1142-CA). В исследование были включены ранее не леченные пациенты с ХЛЛ в возрасте 70 лет и моложе. В исследование было включено 323 пациента, из них 159 пациентов получали терапию фиксированной продолжительности, состоящую из 3 циклов монопрепарата ибрутиниб, а затем ибрутиниб в комбинации с венетоклаксом в течение 12 циклов (включая 5-недельный график титрования дозы). Каждый цикл составлял 28 дней. Ибрутиниб вводили в дозе 420 мг в день. Венетоклакс назначали ежедневно, начиная с 20 мг в течение 1 недели, затем в течение 1 недели в каждой дозе 50 мг, 100 мг и 200 мг, затем рекомендуемая суточная доза 400 мг. Пациенты с подтвержденным прогрессированием по критериям IWCLL после завершения режима фиксированной продолжительности могли быть повторно пролечены монопрепаратом ибрутиниб.

Средний возраст составлял 60 лет (диапазон от 33 до 71 года), 67% мужчин и 92% представителей европеоидной расы. Все пациенты имели исходный статус работоспособности по шкале ECOG 0 (69%) или 1 (31%). Исходно 13% пациентов имели del 17p, 18% - del 11q, 17% - мутацию del 17p/TP53, 56% - немутированный IGHV и 19% - сложный кариотип. При исходной оценке риска синдрома лизиса опухоли у 21% пациентов была высокая опухолевая масса.

После 3 циклов вводной монотерапии ибрутинибом у 1% пациентов отмечалась высокая опухолевая нагрузка. Высокая опухолевая нагрузка была определена как любой лимфатический узел ≥10 см или любой лимфатический узел ≥5 см и абсолютное количество лимфоцитов ≥25×109/л. Среднее время наблюдения за исследованием 28 месяцев.

**Таблица 4-8**. Результаты эффективности в исследовании PCYC 1142-CA (когорта фиксированной продолжительности).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Конечная точка** | **Ибрутиниб + венетоклакс** | |
| **Без мутации Del 17p (N=136)** | **Все (N=159)** |
| **ЧОО, n (%)** | 130 (95,6) | 153 (96,2) |
| 95% ДИ (%) | (92,1; 99,0) | (93,3; 99,2) |
| **Частота полного ответа, n (%)** | 83 (61,0) | 95 (59,7) |
| 95% ДИ (%) | (52,8; 69,2) | (52,1; 67,4) |
| **Медиана продолжительности ПО, месяцы** (диапазон) | Не определена (0,03+;24,9+) | Не определена (0,03+; 24,9+) |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, ПО – полный ответ, ОР – отношение рисков. | | |

У пациентов с мутацией del 17p/TP53 (n=27) в PCYC-1142-CA общий показатель ответа на основании оценки IRC составил 96,3%; частота полного ответа составила 55,6%, а средняя продолжительность полного ответа не была достигнута (диапазон от 4,3 до 22,6 месяцев). Частота минимальной остаточной болезни у пациентов с мутацией del 17p/TP53 через 3 мес после завершения лечения в костном мозге и периферической крови составила 40,7% и 59,3% соответственно [28].

*Пациенты с ХЛЛ, получившие по крайней мере один предшествующий курс терапии*

*Монотерапия*

Безопасность и эффективность ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ были продемонстрированы в одном неконтролируемом и одном рандомизированном контролируемом исследованиях. В открытое многоцентровое исследование (PCYC-1102-CA) включили 51 пациента с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ, которые получали 420 мг один раз в день. Ибрутиниб применялся до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Медиана возраста составила 68 лет (диапазон: от 37 до 82 лет), медиана времени с момента постановки диагноза — 80 месяцев, а медиана числа предшествующих лечений — 4 (диапазон: от 1 до 12 лечений), в том числе 92,2% с предыдущим аналогом нуклеозида, 98,0 % с предшествующим ритуксимабом, 86,3% с предшествующим алкилатором, 39,2% с предшествующим бендамустином и 19,6% с предшествующим офатумумабом. На исходном уровне 39,2% пациентов имели стадию IV по Rai, 45,1% — объемную опухоль (≥5 см), 35,3% — делецию 17p и 31,4% — делецию 11q.

При медиане продолжительности наблюдения 16,4 месяца ЧОО по IRC для 51 пациента с рецидивом или рефрактерностью составил 64,7% (95% ДИ: 50,1%; 77,6%), все ЧО. ЧОО, включая частичный ответа с лимфоцитозом, составил 70,6%. Среднее время ответа составило 1,9 месяца. Длительность общего ответа колебалась от 3,9 до 24,2+ месяцев. Медиана длительности общего ответа не была достигнута.

Было проведено рандомизированное многоцентровое открытое исследование 3 фазы ибрутиниба в сравнении с офатумумабом (PCYC-1112-CA) у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ХЛЛ. Пациенты (n=391) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо ибрутиниба 420 мг в день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, либо офатумумаба до 12 доз (300/2000 мг). Пятьдесят семь пациентов, рандомизированных для получения офатумумаба, перешли после прогрессирования заболевания на лечение ибрутинибом. Средний возраст составлял 67 лет (диапазон: от 30 до 88 лет), 68% были мужчинами, а 90% были европеоидами. Все пациенты имели исходный статус работоспособности по шкале ECOG 0 или 1. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 91 месяц, а среднее количество предшествующих процедур — 2 (диапазон: от 1 до 13 процедур). Исходно у 58% пациентов была хотя бы одна опухоль размером ≥5 см. У 32% пациентов была делеция 17p (у 50% пациентов была делеция 17p/мутация TP53), у 24% была делеция 11q, а у 47% пациентов был немутированный IGHV.

Выживаемость без прогрессирования, оцененная IRC в соответствии с критериями IWCLL, показала 78% статистически значимое снижение риска смерти или прогрессирования у пациентов в группе ибрутиниба. Анализ ОВ продемонстрировал статистически значимое снижение риска смерти на 57% у пациентов в группе ибрутиниба [28].

**Таблица 4-9**. Результаты эффективности у пациентов с ХЛЛ (исследование PCYC-1112-CA).

| **Конечная точка** | **Ибртунибин, N=195** | **Офатумумаб, N=196** |
| --- | --- | --- |
| Медиана ВБП | Не достигнута | 8,1 месяцев |
| ОР = 0,215 [95% ДИ: 0,146; 0,317] | |
| Общая выживаемость | ОР = 0,434 [95% ДИ: 0,238; 0,789]  ОР = 0,387 [95% ДИ: 0,216; 0,695] | |
| ЧОО (%) | 42,6 | 4,1 |
| ЧОО, включая частичный ответ с лимфоцитозом (%) | 62,6 | 4,1 |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОР – отношение рисков. | | |

Эффективность была одинаковой во всех исследованных подгруппах, в том числе у пациентов с делецией 17p и без нее [28].

Окончательный анализ через 65 месяцев наблюдения: при среднем периоде наблюдения 65 месяцев в исследовании PCYC-1112-CA у пациентов в группе ибрутиниба наблюдалось снижение риска смерти или прогрессирования заболевания на 85% по оценке исследователя. Медиана ВБП по оценке исследователя в соответствии с критериями IWCLL составила 44,1 месяца [95% ДИ (38,47, 56,18)] в группе ибрутиниба и 8,1 месяца [95% ДИ (7,79, 8,25)] в группе офатумумаба, соответственно; ЧСС = 0,15 [95% ДИ (0,11, 0,20)]. ЧОО, оцененная исследователем, в группе ибрутиниба составил 87,7% по сравнению с 22,4% в группе офатумумаба. На момент окончательного анализа 133 (67,9%) из 196 пациентов, первоначально рандомизированных в группу лечения офатумумабом, перешли на лечение ибрутинибом. Медиана по оценке исследователя ВБП2 (время от рандомизации до эпизода ВБП после первой последующей противоопухолевой терапии) в соответствии с критериями IWCLL составила 65,4 месяца [95% ДИ (51,61, не поддается оценке)] в группе ибрутиниба и 38,5 месяца [95% ДИ (19,98, 47,24)] в группе офатумумаба соответственно; ЧСС = 0,54 [95% ДИ (0,41, 0,71)]. Медиана ОВ составила 67,7 месяца [95% ДИ (61,0, не поддается оценке)] в группе ибрутиниба [28].

*Комбинированная терапия*

Исследование HELIOS (исследование CLL3001) — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование 3 фазы, проводимое в 21 стране, в ходе которого оценивали безопасность и эффективность препарата «ибрутиниб» в сочетании с BR (ритуксимаб) у 578 пациентов с рецидивирующим или рефракторным ХЛЛ/ЛМЛ, которые получили ранее, как минимум, один курс терапии [11, 28]. Пациенты (n=578) были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема либо ибрутиниба 420 мг в день, либо плацебо в комбинации с BR до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Все пациенты получали BR не более шести 28-дневных циклов. Бендамустин вводили внутривенно в дозе 70 мг/м2 в течение 30 минут в цикле 1, дни 2 и 3 и в циклах 2-6, дни 1 и 2, до 6 циклов. Ритуксимаб вводили в дозе 375 мг/м2 в первом цикле, день 1, и в дозе 500 мг/м2, циклы со 2 по 6, день 1. Девяносто пациентов, рандомизированных в группу плацебо+BR, перешли на получение ибрутиниба после того, как IRC подтвердил прогрессирование. Средний возраст составил 64 года (от 31 до 86 лет), 66% мужчин и 91% представителей европеоидной расы. Все пациенты имели исходный статус работоспособности по шкале ECOG 0 или 1. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 6 лет, а среднее количество предшествующих процедур — 2 (диапазон от 1 до 11 процедур). Исходно у 56% пациентов была хотя бы одна опухоль ≥5 см, у 26% — del11q [28]. Лечебный эффект ибрутиниба в исследовании PCYC-1112-CA был одинаковым у пациентов с высоким риском с делецией 17p/мутация TP53, делецией 11q и/или немутированным IGHV.

За период последующего наблюдения продолжительностью 17 месяцев выживаемость без прогрессирования, по оценке ННК, была более длительной при применении препарата «ибрутиниб» + BR по сравнению с плацебо + BR (медиана не была достигнута по сравнению с 13,3 месяцами: ОР: 0,203, ДИ 95%: 0,150-0,276, P<0,0001). Данное различие по показателям выживаемости без прогрессирования между группами участников, получавших терапию, было аналогичным во всех подгруппах, включая подгруппы, подверженные высокому риску. По данным оценки ННК показатели выживаемости без прогрессирования через 18 месяцев составили: 79% у пациентов, получавших препарат «ибрутиниб» + BR, по сравнению с 24% у пациентов, получавших плацебо + BR. По данным оценки ННК показатели суммарной эффективности терапии и полной ремиссии/полной ремиссии с неполным восстановлением костного мозга (ПР/ПРн) составили, соответственно, 82,7% и 10,4% у пациентов, принимавших препарат «ибрутиниб» + BR, по сравнению с 67,8% и 2,8% у лиц, принимавших плацебо + BR.

За период наблюдения продолжительностью 17 месяцев медиана общей выживаемости не была достигнута. В целом, препарат «ибрутиниб» приводил к снижению риска летального исхода на 37% (Р = 0,06). При оценке результатов по общей выживаемости необходимо учесть, что 90 пациентов (31%) в группе, получавшей плацебо + BR, с подтвержденной прогрессией заболевания перевели на препарат «ибрутиниб», и они более не получали плацебо в течение оставшегося периода исследования. Характеристики безопасности комбинированной терапии препаратами «ибрутиниб» + BR были сопоставимы с известными характеристиками безопасности по отдельности препаратов «ибрутиниб» и режима BR. Помимо этого, препарат «ибрутиниб» не влиял на назначение BR, при этом в обеих группах было проведено одинаковое количество циклов терапии BR.

Позднее были представлены результаты более продолжительного наблюдения по данному исследованию. Медиана времени наблюдения составила 34,8 месяцев (0,1-45,8). Медиана времени беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группе ибрутиниб+БР не достигнута, в группе плацебо+БР – 14,3 месяца (hazard ratio [HR] [95% CI], 0.206 [0.159-0.265]; р<0.0001). БПВ в течение 36 месяцев составила 68% и 13,9% соответственно. Полученные результаты оказались сопоставимыми с первоначальными данными исследования (HR = 0.203, оценка результатов производилась независимой группой, время наблюдения составила 17 месяцев). Результаты общей выживаемости были аналогичны: медиана времени не достигнута в группе ибрутиниб+БР (HR (95% CI)), в группе плацебо – 0,652 (0.454-0.935; P = 0.019). Ремиссия заболевания и МРБ-негативность достигнута у 26,3% пациентов в группе ибрутиниб+БР и у 6,2% в группе плацебо+БР (р<0.0001). Частота развития побочных явлений на терапии не отличалась от первоначальных данных исследования HELIOS. Таким образом, полученные долгосрочные результаты исследования показали лучшие результаты выживаемости пациентов с рецидивом ХЛЛ/ЛМЛ на терапии ибрутинибом в сочетании с БР по сравнению с терапией только БР [11].

RESONATE-2 - это исследование фазы 3 ибрутиниба первой линии по сравнению с хлорамбуцилом при хроническом лимфолейкозе/ мелкой лимфоцитарной лимфоме. Пациенты в возрасте ≥65 лет (n = 269) были рандомизированы 1: 1 до однократного ежедневного приема ибрутиниба 420 мг непрерывно или хлорамбуцила 0,5-0,8 мг / кг в течение ≤12 циклов. При медиане (диапазоне) наблюдения 60 месяцев (0,1-66) выживаемость без прогрессирования (PFS) и общая выживаемость (OS) преимущества ибрутиниба по сравнению с хлорамбуцилом были устойчивыми (оценки PFS через 5 лет: 70% против 12%; ОР [95% ДИ]: 0,146 [0,098-0,218]; Оценки ОС через 5 лет: 83% против 68%; ОР [95% ДИ]: 0.450 [0.266-0.761]). Польза ибрутиниба также была постоянной у пациентов с высоким прогностическим риском (мутация TP53, делеция 11q и / или немутированный IGHV) (PFS: HR [95% ДИ]: 0,083 [0,047-0,145]; OS: HR [95% ДИ]: 0.366 [0.181-0.736]) [12].

**4.3.1.3 Макроглобулинемия Вальденстрема**

**Монотерапия**

Безопасность и эффективность препарата Имбрувика® при макроглобулинемии Вальденстрема (IgM-экскретирующая лимфоплазмоцитарная лимфома) оценивали в открытом многоцентровом исследовании одной группы с участием 63 пациентов, ранее получавших лечение. Средний возраст составил 63 года (от 44 до 86 лет), 76% мужчин и 95% представителей европеоидной расы. Все пациенты имели исходный статус работоспособности по шкале ECOG 0 или 1. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 74 месяца, а среднее количество предшествующих процедур — 2 (диапазон: от 1 до 11 процедур). На исходном уровне среднее значение сывороточного IgM составляло 3,5 г/дл, и 60% пациентов страдали анемией (гемоглобин ≤11 г/дл или 6,8 ммоль/л). Ибрутиниб вводили перорально в дозе 420 мг один раз в день до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Среднее время ответа составило 1,0 месяца (диапазон: 0,7–13,4 месяца).

Результаты эффективности: ЧОО 83%, с показателем очень хорошего частичного ответа 11% и показателем частичного ответа 51% [28].

Было проведено исследование iNNOVATE - это многоцентровое открытое субисследование было проведено в 19 центрах в семи странах у взрослых в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной макроглобулинемией Вальденстрема, рефрактерной к ритуксимабу и требующей лечения. Заболевание, рефрактерное к последней терапии, содержащей ритуксимаб, определяли либо как рецидив менее чем через 12 месяцев после последней дозы ритуксимаба, либо как отсутствие достижения хотя бы незначительного ответа. Пациенты получали пероральный ибрутиниб в дозе 420 мг 1 раз в сутки до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В период с 18 августа 2014 г. по 18 февраля 2015 г. был зарегистрирован 31 пациент. Средний возраст составлял 67 лет (58–74); 13 (42%) из 31 пациента имели заболевание высокого риска в соответствии с Международной системой прогностической оценки заболевания, среднее количество предшествующих терапий составляло четыре (IQR 2–6), и все они были рефрактерны к ритуксимабу. При медиане наблюдения 18,1 месяца (межквартальный интервал 17,5–18,9) доля пациентов с общим ответом составила 28 [90%] из 31 (22 [71%] пациентов имели большой ответ), расчетная 18-месячная выживаемость без прогрессирования составила 86% (95% ДИ 66–94), а расчетная 18-месячная общая выживаемость составила 97% (95% ДИ 79–100). Медиана гемоглобина на исходном уровне 10,3 г/дл (межквартильный интервал 9,3–11,7) увеличилась до 11,4 г/дл (10,9–12,4) после 4 недель лечения ибрутинибом и достигла 12,7 г/дл (11,8–13,4) на 49-й неделе. О клинически значимом улучшении по сравнению с исходным уровнем по шкале FACT-An, шкале подшкалы анемии и EQ-5D-5L сообщалось во время всех визитов после исходного уровня [13].

**Комбинированная терапия**

Безопасность и эффективность ибрутиниба при макроглобулинемии Вальденстрема дополнительно оценивались у пациентов с ранее не леченным или ранее леченным заболеванием в рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании III фазы ибрутиниба в комбинации с ритуксимабом по сравнению с плацебо в комбинации с ритуксимабом (PCYC-1127- КА). Пациенты (n=150) были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо ибрутиниба 420 мг в день, либо плацебо в комбинации с ритуксимабом до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Ритуксимаб вводили еженедельно в дозе 375 мг/м2 в течение 4 недель подряд (1-4 недели), после чего следовал второй курс ритуксимаба еженедельно в течение 4 недель подряд (17-20 недели).

Средний возраст составил 69 лет (от 36 до 89 лет), 66% мужчин и 79% представителей европеоидной расы. 93% пациентов имели исходный статус ECOG 0 или 1, а 7% пациентов имели исходный статус ECOG 2. 45% пациентов не получали лечения, а 55% пациентов ранее лечились. Среднее время с момента постановки диагноза составило 52,6 месяца (пациенты, ранее не получавшие лечения, = 6,5 месяца, а ранее леченные пациенты = 94,3 месяца). Среди ранее леченных пациентов среднее количество предшествующих процедур составляло 2 (диапазон от 1 до 6 процедур). Исходно среднее значение сывороточного IgM составляло 3,2 г/дл (диапазон от 0,6 до 8,3 г/дл), 63% пациентов страдали анемией (гемоглобин ≤11 г/дл или 6,8 ммоль/л), а мутации MYD88 L265P присутствовали у 77% пациентов, отсутствующие у 13% пациентов и 9% пациентов не подлежали оценке мутационного статуса. При первичном анализе со средним периодом наблюдения 26,5 месяцев отношение риска ВБП по оценке IRC составило 0,20 [95% ДИ (0,11, 0,38)]. Соотношения рисков ВБП для пациентов, ранее не получавших лечения, пациентов, ранее получавших лечение, и пациентов с мутациями MYD88 L265P или без них соответствовали соотношению рисков ВБП для ITT-популяции.

Реакции, связанные с инфузией 3 или 4 степени, наблюдались у 1% пациентов, получавших лечение ибрутиниб+ритуксимаб, и у 16% пациентов, получавших лечение плацебо+ритуксимаб.

Вспышка опухоли в виде повышения уровня IgM наблюдалась у 8,0% пациентов в группе ибрутиниб +ритуксимаб и у 46,7% пациентов в группе плацебо+ритуксимаб.

Окончательный анализ через 63 месяца наблюдения

При общем наблюдении в течение 63 месяцев соотношение рисков ВБП для пациентов, ранее не получавших лечения (0,31 [95% ДИ (0,14, 0,69)]) и ранее леченных пациентов (0,22 [95% ДИ (0,11, 0,43)]) было постоянным [28].

**Таблица 4-10**. Результаты эффективности в исследовании PCYC-1127-CA (окончательный анализ).

| **Конечная точка** | **Ибрутиниб** **+ритуксимаб, N=75** | **Плацебо + ритуксимаб, N=75** |
| --- | --- | --- |
| **Выживаемость без прогрессирования** | | |
| Количество событий (%) | 22 (29) | 50 (67) |
| Медиана (95% ДИ), месяцы | Не достигнута | 20,3 (13,0; 27,6) |
| ОР (95% ДИ) | 0,25 (0,15, 0,42) | |
| Значение P | <0,0001 | |
| **Время до следующего лечения** | | |
| Медиана (95% ДИ), месяцы | Не достигнута | 18,1 (11,1;, 33,1) |
| ОР (95% ДИ) | 0,1 (0,05; 0,21) | |
| **Лучший общий ответ (%)** |  |  |
| Полный ответ | 1,3 | 1,3 |
| Очень хороший частичный ответ | 29,3 | 4,0 |
| Частичный ответ | 45,3 | 25,3 |
| незначительный ответ | 16,0 | 13,3 |
| **ЧОО (**полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ, незначительный ответ) **(%)** | 69 (92,0) | 33 (44,0) |
| Медиана продолжительности общего ответа, мес. (диапазон) | Не достигнута (2,7; 58,9+) | 27,6 (1,9; 55,9+) |
| **Частота ответа (**полный ответ, очень хороший частичный ответ, частичный ответ**)** **(%)** | 57 (76,0) | 23 (30,7) |
| Медиана продолжительности ответа, мес (диапазон) | Не достигнута (1,9+; 58,9+) | Не достигнута (4,6; 49,7+) |
| **Частота устойчивого улучшения гемоглобина** **(%)** | 77,3 | 42,7 |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал, ЧОО – частота объективного ответа, ОР – отношение рисков. | | |

В исследовании PCYC-1127-CA была отдельная группа монотерапии из 31 пациента с ранее леченным заболеванием, у которых предшествующая терапия, содержащая ритуксимаб, оказалась неэффективной и которые получали один ибрутиниб. Средний возраст составил 67 лет (диапазон от 47 до 90 лет). Восемьдесят один процент пациентов имели исходный статус ECOG 0 или 1, а 19 % имели исходный статус ECOG 2. Среднее количество предшествующих процедур составляло 4 (диапазон от 1 до 7 процедур). При общем наблюдении в течение 61 месяца частота ответа, наблюдаемая в группе монотерапии исследования PCYC-1127-CA по оценке IRC, составила 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Средняя продолжительность ответа составила 33 месяца (диапазон от 2,4 до 60,2+ месяцев). Общая частота ответа на IRC, наблюдаемая в группе монотерапии, составила 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Средняя продолжительность общего ответа составила 39 месяцев (диапазон от 2,07 до 60,2+ месяцев) [28].

**4.3.1.4 Лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ)**

Безопасность и эффективность ибрутиниба при ЛМЗ оценивались в открытом многоцентровом исследовании с одной группой пациентов, которые ранее получали хотя бы одну терапию. Анализ эффективности включал 63 пациента с 3 подтипами ЛМЗ: лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой (MALT; N=32), узловая (N=17) и селезеночная (N=14). Средний возраст составлял 66 лет (диапазон от 30 до 92 лет), 59% были женщинами, а 84% были представителями европеоидной расы. У 92% пациентов исходный статус состояния по шкале ECOG был равен 0 или 1, а у 8% — статус по шкале ECOG 2. Медиана времени с момента постановки диагноза составила 3,8 года, а среднее количество предшествующих процедур — 2 (диапазон от 1 до 9 процедур). Ибрутиниб вводили перорально в дозе 560 мг один раз в день до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности [29].

**Таблица 4-11**. Частота объективного ответа (ЧОО) и продолжительность ответа.

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатель** | **Общее (N=63)** |
| Частота ответа (полный ответ + частичный ответ), (%) | 46,0% |
| 95% ДИ (%) | (33,4; 59,1) |
| полный ответ, (%) | 3,2 |
| частичный ответ, (%) | 42,9 |
| Медиана продолжительность ответа, мес. (диапазон) | Не достигнута (16,7; Не достигнута) |
| **Примечание:**  ДИ – доверительный интервал. | |

Среднее время ответа составило 4,5 месяца (диапазон от 2,3 до 16,4 месяца). Общая частота ответов составила 46,9%, 41,2% и 50,0% для 3 подтипов ЛМЗ (MALT, узловой, селезеночный) соответственно [29].

В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы PCYC-1121 (NCT01980628) оценивали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у 63 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Результаты исследования II фазы PCYC-1121 применения ибрутиниба у ранее леченных пациентов с ЛМЗ продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов со всеми подтипами ЛМЗ (экстранодальной лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, нодальной и ЛМЗ селезенки). PCYC-1121 – одно из самых масштабных проспективных исследований у пациентов с распространенной стадией ЛМЗ. По данным независимых экспертов, по истечении медианы наблюдения 19,4 месяца (первичный анализ) ЧОО составила 48%. Медиана длительности ответа не была достигнута, а медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,2 месяца.

Анализ в подгруппах продемонстрировал большую частоту ответа у пациентов, ранее получавших только ритуксимаб (69%), по сравнению с теми, кто ранее получал химиоиммунотерапию на основе ритуксимаба (46%). В окончательном анализе данных исследования II фазы PCYC-1121 при медиане наблюдения 33,1 месяца (~14 дополнительных месяцах наблюдения с момента первичного анализа) монотерапия ибрутинибом продолжала ассоциироваться с достижением стойкой клинической пользы у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Данные исследования продемонстрировали углубление ответа в динамике: ЧОО увеличилась с 48% через год лечения до 58% через три года, а частота полного ответа – с 5% через год лечения до 10% через три года. Медиана общей выживаемости по истечении 33 месяцев наблюдения оставалась недостигнутой. Кроме того, медиана длительности устойчивого ответа составила 27,6 месяца, у 48% пациентов ответ сохранялся через 33 месяца. Новых данных о безопасности не зафиксировано. При длительности лечения ибрутинибом до 45 месяцев данные о безопасности препарата в монорежиме соответствовали данным первичного анализа и опубликованным результатам о применении ибрутиниба у пациентов с неходжкинскими лимфомами и хроническим лимфолейкозом [14].

**4.3.1.5.** **Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»**

В фазе 1b / 2 открытого исследования (PCYC-1129; ClinicalTrials.gov идентификатор [NCT02195869](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.58d2f777-6285f053-bbaa0474-74722d776562/clinicaltrials.gov/show/NCT02195869)) с участием пациентов с хронической реакцией “трансплант против хозина”, которые были стероидозависимыми или рефрактерными, была продемонстрирована активность и безопасность ибрутиниба, однократного ежедневного ингибитора тирозинкиназы Брутона.  После медианы наблюдения в 26 месяцев (диапазон от 0.53 до 36,7 месяцев) наилучшая общая частота ответа во всей пролеченной популяции составила 69% (29 из 42), при этом 13 пациентов (31%) достигли полного ответа, а 16 пациентов (38%) - частичного ответа. Устойчивые ответы в течение ≥20, ≥32 и ≥44 недель наблюдались у 20 (69%), 18 (62%), и 16 (55%) из 29 респондентов соответственно. Из 26 пациентов с ≥ 2 пораженными органами 19 (73%) показали ответы в ≥ 2 органах. Шесть из 10 пациентов (60%) с ≥ 3 вовлеченными органами показали ответы в ≥ 3 органах. Одиннадцать из 18 пациентов (61%), у которых был склероз в исходном состоянии, показали склеротический ответ (39% с полным ответом, 22% с частичным ответом). Двадцать семь из 42 пациентов (64%) достигли дозы кортикостероидов <.15 мг/кг/день во время исследования; 8 прекратили лечение кортикостероидами и остались без кортикостероидов при закрытии исследования [15].

**4.3.2. Клиническая безопасность**

*Применение при мантийноклеточной лимфоме*

Данные, описанные ниже, отражают воздействие ибрутиниба в клиническом исследовании, включавшем 111 пациентов с ранее леченным МКЛ, получавших 560 мг в день при средней продолжительности лечения 8,3 месяца [29].

Наиболее частыми побочными реакциями (≥ 20%) были тромбоцитопения, диарея, нейтропения, анемия, утомляемость, мышечно-скелетная боль, периферические отеки, инфекции верхних дыхательных путей, тошнота, синяки, одышка, запор, сыпь, боль в животе, рвота и снижение аппетита.

Наиболее частыми негематологическими побочными реакциями 3 или 4 степени (≥ 5%) были пневмония, боль в животе, фибрилляция предсердий, диарея, утомляемость и кожные инфекции.

Смертельные и серьезные случаи почечной недостаточности произошли при терапии ибрутинибом. Повышение уровня креатинина в 1,5–3 раза выше верхней границы нормы наблюдалось у 9% больных.

**Таблица 4-12**. Негематологические побочные реакции у ≥ 10% пациентов с МКЛ (N=111)

| **Система органов** | **Нежелательные реакции** | **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Желудочно-кишечные расстройства** | Диарея | 51 | 5 |
| Тошнота | 31 | 0 |
| Запор | 25 | 0 |
| Боль в животе | 24 | 5 |
| Рвота | 23 | 0 |
| Стоматит | 17 | 1 |
| Диспепсия | 11 | 0 |
| **Инфекции и инвазии** | Инфекция верхних дыхательных путей  Инфекция мочевыводящих путей  Пневмония  Кожные инфекции  Синусит | 34  14  14  14  13 | 0  3  7  5  1 |
| **Общие расстройства и состояния в месте введения** | Усталость | 41 | 5 |
| Периферический отек Пирексия | 35  18 | 3  1 |
|  | Астения | 14 | 3 |
| **Заболевания кожи и подкожной клетчатки** | Синяки | 30 | 0 |
| Сыпь | 25 | 3 |
|  | Петехия | 11 | 0 |
| **Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани** | Скелетно-мышечная боль | 37 | 1 |
| Мышечные спазмы | 14 | 0 |
| Артралгия | 11 | 0 |
| **Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения** | Одышка | 27 | 4 |
| Кашель | 19 | 0 |
| носовое кровотечение | 11 | 0 |
| **Нарушения обмена веществ и питания** | Снижение аппетита | 21 | 2 |
| обезвоживание | 12 | 4 |
| **Нарушения нервной системы** | Головокружение | 14 | 0 |
| Головная боль | 13 | 0 |

**Таблица 4-13**. Возникшее при лечении снижение гемоглобина, тромбоцитов или нейтрофилов у пациентов с МКЛ (N = 111).

| **Изменение** | **Процент пациентов (N=111)** | |
| --- | --- | --- |
| **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| Снижение количества тромбоцитов | 57 | 17 |
| Снижение количества нейтрофилов | 47 | 29 |
| Снижение уровня гемоглобина | 41 | 9 |

Десять пациентов (9%) прекратили лечение из-за побочных реакций в исследовании (N=111). Наиболее частой побочной реакцией, приведшей к прекращению лечения, была субдуральная гематома (1,8%).

Побочные реакции, приведшие к снижению дозы, наблюдались у 14% пациентов.

У пациентов с MCL, у которых развился лимфоцитоз более 400 000/мкл, развились внутричерепные кровоизлияния, вялость, неустойчивость походки и головная боль. Однако некоторые из этих случаев были на фоне прогрессирования заболевания.

Сорок процентов пациентов имели повышенный уровень мочевой кислоты во время исследования, в том числе 13% со значениями выше 10 мг/дл. Побочная реакция в виде гиперурикемии была отмечена у 15% пациентов.

*Хронический лимфоцитарный лейкоз/малая лимфоцитарная лимфома*

Данные, описанные ниже, отражают воздействие в одном открытом клиническом исследовании с одной группой и в трех рандомизированных контролируемых клинических исследованиях у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (всего n=1278 и n=668 пациентов, получавших ибрутиниб). В исследование 1 был включен 51 пациент с ранее леченным ХЛЛ/ЛМЛ, в исследование 2 был включен 391 рандомизированный пациент с ранее леченным ХЛЛ или ЛМЛ, которые получали один ибрутиниб или офатумумаб, в исследование 3 были включены 269 рандомизированных пациентов в возрасте 65 лет и старше с ранее не лечившимися ХЛЛ или ЛМЛ, которые получали один ибрутиниб или хлорамбуцил, а исследование 4 включало 578 рандомизированных пациентов с ранее леченным ХЛЛ или ЛМЛ, которые получали ибрутиниб в комбинации с бендамустином и ритуксимабом или плацебо в комбинации с бендамустином и ритуксимабом.

Наиболее частыми побочными реакциями в исследованиях 1, 2, 3 и 4 у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, получавших ибрутиниб (≥ 20%), были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, диарея, мышечно-скелетная боль, тошнота, сыпь, кровоподтеки, утомляемость, лихорадка и кровотечение. От четырех до 10 процентов пациентов, получавших ибрутиниб в исследованиях 1, 2, 3 и 4, прекратили лечение из-за побочных реакций. К ним относятся пневмония, кровоизлияние, мерцательная аритмия, сыпь и нейтропения (по 1%). Побочные реакции, приведшие к снижению дозы, наблюдались примерно у 6% пациентов.

*Исследование 1*

Побочные реакции и отклонения лабораторных показателей в исследовании ХЛЛ/ЛМЛ (N=51) с применением одного ибрутиниба 420 мг в день у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ, ранее получавших лечение, с частотой ≥ 10% при средней продолжительности лечения 15,6 мес.

**Таблица 4-14.** Негематологические побочные реакции у ≥ 10% пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (N=51) в исследовании 1.

| **Система органов** | **Нежелательные реакции** | **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Желудочно-кишечные расстройства** | Диарея  Запор  Тошнота  Стоматит  Рвота  Боль в животе  Диспепсия | 59  22  20  20  18  14  12 | 4  2  2  0  2  0  0 |
| **Инфекции и инвазии** | Инфекция верхних дыхательных путей  Синусит  Кожная инфекция  Пневмония  Инфекция мочевыводящих путей | 47  22  16  12  12 | 2  6  6  10  2 |
| **Общие расстройства и состояния в месте введения** | Усталость  лихорадка  Периферический отек  Астения  Озноб | 33  24  22  14  12 | 6  2  0  6  0 |
| **Заболевания кожи и подкожной клетчатки** | Синяки  Сыпь  Петехия | 51  25  16 | 2  0  0 |
| **Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения** | Кашель  Орофарингеальная боль  Одышка | 22  14  12 | 0  0  0 |
| **Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани** | Скелетно-мышечная боль  Артралгия  Мышечные спазмы | 25  24  18 | 6  0  2 |
| **Нарушения нервной системы** | Головокружение  Головная боль | 20  18 | 0  2 |
| **Нарушения обмена веществ и питания** | Снижение аппетита | 16 | 2 |
| **Новообразования доброкачественны, злокачественные, неуточненные** | Вторичные злокачественные новообразования\* | 12\* | 0 |
| **Сосудистые расстройства** | Гипертония | 16 | 8 |
| **Примечание:**  \* Один пациент умер от гистиоцитарной саркомы. | | | |

**Таблица 4-15**. Возникшее снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов или нейтрофилов у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (N=51) в исследовании 1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Процент пациентов (N=111)** | |
| **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| Снижение количества тромбоцитов | 69 | 12 |
| Снижение количества нейтрофилов | 53 | 26 |
| Снижение уровня гемоглобина | 43 | 0 |

*Исследование 2*

Побочные реакции и отклонения лабораторных показателей, отражают воздействие ибрутиниба со средней продолжительностью 8,6 месяцев и воздействие офатумумаба со средней продолжительностью 5,3 месяца в исследовании 2 у пациентов с ранее леченным ХЛЛ/ЛМЛ.

**Таблица 4-16**. Побочные реакции, зарегистрированные у ≥ 10% пациентов и, по крайней мере, на 2% больше в группе, получавшей препарат ибрутиниб, у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в исследовании 2.

| **Система органов**  **Нежелательная реакция** | **Ибрутиниб (N=195)** | | **Офатумумаб (N=191)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** | **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| **Желудочно-кишечные расстройства** |  |  |  |  |
| Диарея | 48 | 4 | 18 | 2 |
| Тошнота | 26 | 2 | 18 | 0 |
| Стоматит | 17 | 1 | 6 | 1 |
| Запор | 15 | 0 | 9 | 0 |
| Рвота | 14 | 0 | 6 | 1 |
| **Общие расстройства и состояния в месте введения** |  |  |  |  |
| лихорадка | 24 | 2 | 15 | 1 |
| **Инфекции и инвазии** |  |  |  |  |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 16 | 1 | 11 | 2 |
| Пневмония | 15 | 10 | 13 | 9 |
| Синусит | 11 | 1 | 6 | 0 |
| Инфекция мочевыводящих путей | 10 | 4 | 5 | 1 |
| **Заболевания кожи и подкожной клетчатки** |  |  |  |  |
| Сыпь | 24 | 3 | 13 | 0 |
| петехии | 14 | 0 | 1 | 0 |
| Синяки | 12 | 0 | 1 | 0 |
| **Опорно-двигательный аппарат и нарушения соединительной ткани** |  |  |  |  |
| Скелетно-мышечная боль | 28 | 2 | 18 | 1 |
| Артралгия | 17 | 1 | 7 | 0 |
| **Нарушения нервной системы** |  |  |  |  |
| Головная боль | 14 | 1 | 6 | 0 |
| Головокружение | 11 | 0 | 5 | 0 |
| **Травмы, отравления и процедурные осложнения** |  |  |  |  |
| Контузия | 11 | 0 | 3 | 0 |
| **Заболевания глаз** |  |  |  |  |
| Размытое зрение | 10 | 0 | 3 | 0 |

**Таблица 4-17**. Возникшее при лечении\* снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов или нейтрофилов у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в исследовании 2.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Ибрутиниб (N=195)** | | **Офатумумаб (N=191)** | |
| **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** | **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| Снижение количества тромбоцитов | 51 | 23 | 57 | 26 |
| Снижение количества нейтрофилов | 52 | 5 | 45 | 10 |
| Снижение уровня гемоглобина | 36 | 0 | 21 | 0 |

*Исследование 3*

Побочные реакции, описанные ниже в таблице, отражают воздействие ибрутиниба со средней продолжительностью 17,4 месяца. Медиана воздействия хлорамбуцила составила 7,1 месяца в исследовании 3.

**Таблица 4-18**. Побочные реакции, зарегистрированные у ≥ 10% пациентов и, по крайней мере, на 2% выше в группе, получавшей ибрутиниб, у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в исследовании 3.

| **Система органов**  **Нежелательная реакция** | **Ибрутиниб (N=135)** | | **Хлорамбуцил (N=132)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** | **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| **Желудочно-кишечные расстройства** |  |  |  |  |
| Диарея | 42 | 4 | 17 | 0 |
| Стоматит | 14 | 1 | 4 | 1 |
| **Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани** |  |  |  |  |
| Скелетно-мышечная боль | 36 | 4 | 20 | 0 |
| Артралгия | 16 | 1 | 7 | 1 |
| Мышечные спазмы | 11 | 0 | 5 | 0 |
| **Заболевания глаз** |  |  |  |  |
| Сухой глаз | 17 | 0 | 5 | 0 |
| Слезотечение усилилось | 13 | 0 | 6 | 0 |
| Размытое зрение | 13 | 0 | 8 | 0 |
| Острота зрения снижена | 11 | 0 | 2 | 0 |
| **Заболевания кожи и подкожной клетчатки** |  |  |  |  |
| Сыпь | 21 | 4 | 12 | 2 |
| Синяки | 19 | 0 | 7 | 0 |
| **Инфекции и инвазии** |  |  |  |  |
| Кожная инфекция | 15 | 2 | 3 | 1 |
| Пневмония | 14 | 8 | 7 | 4 |
| Инфекция мочеиспускательного канала | 10 | 1 | 8 | 1 |
| **Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения** |  |  |  |  |
| Кашель | 22 | 0 | 15 | 0 |
| **Общие расстройства и состояния в месте введения** |  |  |  |  |
| Периферический отек | 19 | 1 | 9 | 0 |
| лихорадка | 17 | 0 | 14 | 2 |
| **Сосудистые расстройства** |  |  |  |  |
| Гипертония | 14 | 4 | 1 | 0 |
| **Заболевания нервной системы** |  |  |  |  |
| Головная боль | 12 | 1 | 10 | 2 |

*Исследование 4*

Побочные реакции, описанные ниже в таблице, отражают воздействие ибрутиниба + BR со средней продолжительностью 14,7 месяцев и воздействие плацебо + BR со средней продолжительностью 12,8 месяцев в исследовании 4 у пациентов с ранее леченным ХЛЛ/ЛМЛ.

**Таблица 4-19**. Побочные реакции, зарегистрированные по крайней мере у 10% пациентов и по крайней мере на 2% больше в группе ибрутиниба у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ в исследовании 4.

| **Система органов**  **Нежелательная реакция** | **Ибрутиниб + BR (N=287)** | | **Плацебо + BR (NПлацебо287)** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** | **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| **Нарушения со стороны крови и имфатической системы** |  |  |  |  |
| Нейтропения | 66 | 61 | 60 | 55 |
| Тромбоцитопения | 34 | 16 | 26 | 16 |
| **Заболевания кожи и подкожной клетчатки** |  |  |  |  |
| Сыпь | 32 | 4 | 25 | 1 |
| Синяки | 20 | <1 | 8 | <1 |
| **Желудочно-кишечные расстройства** |  |  |  |  |
| Диарея | 36 | 2 | 23 | 1 |
| Боль в животе | 12 | 1 | 8 | <1 |
| **Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани** |  |  |  |  |
| Скелетно-мышечная боль | 29 | 2 | 20 | 0 |
| Мышечные спазмы | 12 | <1 | 5 | 0 |
| **Общие расстройства и состояния в месте введения** |  |  |  |  |
| лихорадка | 25 | 4 | 22 | 2 |
| **Сосудистые расстройства** |  |  |  |  |
| Кровотечение | 19 | 2 | 9 | 1 |
| Гипертония | 11 | 5 | 5 | 2 |
| **Инфекции и инвазии** |  |  |  |  |
| Бронхит | 13 | 2 | 10 | 3 |
| Кожная инфекция | 10 | 3 | 6 | 2 |
| **Нарушения обмена веществ и питания** |  |  |  |  |
| Гиперурикемия | 10 | 2 | 6 | 0 |

Мерцательная аритмия любой степени развилась у 7% пациентов, получавших ибрутиниб + BR, и у 2% пациентов, получавших плацебо + BR. Частота мерцательной аритмии 3-й и 4-й степени составила 3% у пациентов, принимавших ибрутиниб + BR, и 1% у пациентов, принимавших плацебо + BR.

*Макроглобулинемия Вальденстрема и лимфома маргинальной зоны*

Данные, описанные ниже, отражают воздействие ибрутиниба в открытых клинических исследованиях, включавших 63 пациента с ранее леченным менингитом (исследование 5) и 63 пациента с ранее леченным ЛМЗ (исследование 6).

Наиболее частыми побочными реакциями в исследованиях 5 и 6 (≥ 20%) были тромбоцитопения, диарея, нейтропения, утомляемость, синяки, кровоизлияния, анемия, сыпь, мышечно-скелетная боль и тошнота.

Девять процентов пациентов, получавших ибрутиниб в исследованиях 5 и 6, прекратили лечение из-за побочных реакций. Наиболее частыми побочными реакциями, приведшими к прекращению лечения, были интерстициальное заболевание легких, диарея и сыпь. Побочные реакции, приведшие к снижению дозы, наблюдались у 10% пациентов.

Исследование 5

Побочные реакции и лабораторные отклонения, описанные ниже в Таблицах ниже, отражают воздействие ибрутиниба со средней продолжительностью 11,7 месяцев в исследовании 5.

**Таблица 4-20.** Негематологические побочные реакции у ≥ 10% пациентов с WM в исследовании 5 (N = 63).

| **Система органов** | **Нежелательная реакция** | **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Желудочно-кишечные расстройства | Диарея  Тошнота  Стоматит  Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь | 37  21  16  13 | 0  0  0  0 |
| Заболевания кожи и подкожной клетчатки | Сыпь  Синяки  Зуд | 22  16  11 | 0  0  0 |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Усталость | 21 | 0 |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Мышечные спазмы  Артропатия | 21  13 | 0  0 |
| Инфекции и инвазии | Инфекция верхних дыхательных путей  Синусит  Пневмония  Кожная инфекция | 19  19  14  14 | 0  0  6  2 |
| Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения | носовое кровотечение  Кашель | 19  13 | 0  0 |
| Нарушения нервной системы | Головокружение  Головная боль | 14  13 | 0  0 |
| Новообразования доброкачественные, злокачественные,  и неуточненные (включая кисты и полипы) | Рак кожи | 11 | 0 |

**Таблица 4-21**. Возникшее при лечении снижение гемоглобина, тромбоцитов или нейтрофилов у пациентов с макроглобулинемией Валденстрема в исследовании 5 (N = 63)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Процент пациентов (N=63)** | |
| **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| Снижение количества тромбоцитов | 43 | 13 |
| Снижение количества нейтрофилов | 44 | 19 |
| Снижение уровня гемоглобина | 13 | 8 |

Исследование 6

Побочные реакции и лабораторные отклонения, описанные ниже в таблицах ниже, отражают воздействие ибрутиниба со средней продолжительностью 11,6 месяцев в исследовании 6.

**Таблица 4-22.** Негематологические побочные реакции у ≥ 10% пациентов с ЛМЗ в исследовании 6 (N = 63).

| **Система органов** | **Нежелательная реакция** | **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Желудочно-кишечные расстройства | Диарея | 43 | 5 |
| Тошнота | 25 | 0 |
| Диспепсия | 19 | 0 |
| Стоматит\* | 17 | 2 |
| Боль в животе | 16 | 2 |
| Запор | 14 | 0 |
| Боль в животе Верхняя | 13 | 0 |
| Рвота | 11 | 2 |
| Общие расстройства и состояния административного участка | Усталость | 44 | 6 |
| Периферический отек | 24 | 2 |
|  | лихорадка | 17 | 2 |
| Заболевания кожи и подкожной клетчатки | Синяки \* | 41 | 0 |
| Сыпь\* | 29 | 5 |
|  | Зуд | 14 | 0 |
| Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Скелетно-мышечная боль\* | 40 | 3 |
| Артралгия | 24 | 2 |
|  | Мышечные спазмы | 19 | 3 |
| Инфекции и инвазии | Инфекция верхних дыхательных путей | 21 | 0 |
| Синусит\* | 19 | 0 |
| Бронхит | 11 | 0 |
| Пневмония\* | 11 | 10 |
| Нарушения обмена веществ и питания | Снижение аппетита | 16 | 2 |
| Гиперурикемия | 16 | 0 |
| Гипоальбуминемия | 14 | 0 |
|  | Гипокалиемия | 13 | 0 |
| Сосудистые расстройства | Кровотечение\* | 30 | 0 |
| Гипертония\* | 14 | 5 |
| Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения | Кашель | 22 | 2 |
| Одышка | 21 | 2 |
| Нарушения нервной системы | Головокружение | 19 | 0 |
| Головная боль | 13 | 0 |
| Психические расстройства | Беспокойство | 16 | 2 |

**Таблица 4-23.** Возникшее при лечении\* снижение гемоглобина, тромбоцитов или нейтрофилов у пациентов с ЛМЗ в исследовании 6 (N = 63).

| **Параметр** | **Процент пациентов (N=63)** | |
| --- | --- | --- |
| **Все степени (%)** | **Степень 3 или 4 (%)** |
| Снижение количества тромбоцитов | 49 | 6 |
| Снижение количества нейтрофилов | 43 | 13 |
| Снижение уровня гемоглобина | 22 | 13 |

*Дополнительные важные побочные реакции*

Диарея

Диарея любой степени возникала у 43% (диапазон от 36% до 59%) пациентов, получавших ибрутиниб. Диарея 2 степени наблюдалась у 9% (диапазон от 3% до 14%), а диарея 3 степени - у 3% (диапазон от 0 до 5%) пациентов, получавших ибрутиниб. Среднее время до первого появления диареи любой степени тяжести составляло 10 дней (диапазон от 0 до 627), диарея 2 степени — 39 дней (диапазон от 1 до 719), а степень диареи 3 — 74 дня (диапазон от 3 до 627). Из пациентов, которые сообщили о диарее, у 82% было полное разрешение, у 1% было частичное улучшение, а у 17% не было сообщений об улучшении на момент анализа. Среднее время от начала до разрешения или улучшения диареи любой степени составляло 5 дней (диапазон от 1 до 418) и было одинаковым для 2 и 3 степени. Менее 1% пациентов прекратили прием ибрутиниба из-за диареи.

Визуальное нарушение

Затуманенное зрение и снижение остроты зрения любой степени наблюдались у 10 % пациентов, получавших ибрутиниб (9 % — 1-я степень, 2 % — 2-я степень). Среднее время до первого проявления составило 85 дней (диапазон от 1 до 414 дней). Из пациентов с нарушением зрения у 61% было полное разрешение, а у 38% не было отмечено улучшения на момент анализа. Среднее время от начала до разрешения или улучшения составило 29 дней (диапазон от 1 до 335 дней) [29].

Ибрутиниб при пероральном применении в дозе 420 мг 1 раз в сутки имел приемлемый профиль переносимости при монотерапии или в комбинации с бендамустином плюс ритуксимаб у пациентов с ранее нелеченым или рецидивирующим/рефрактерным лейкозом или лимфомой [23].

RESONATE-2 - это исследование фазы 3 ибрутиниба первой линии по сравнению с хлорамбуцилом при хроническом лимфолейкозе/ мелкой лимфоцитарной лимфоме Общие побочные эффекты класса ≥ 3 включали нейтропению (13%), пневмонию (12%), гипертонию (8%), анемию (7%) и гипонатриемию (6%); возникновение большинства событий, а также прекращение лечения из-за НЯ уменьшалось с течением времени [12].

В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы PCYC-1121 (NCT01980628) оценивали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у 63 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. У 45 (71%) больных зафиксированы НЯ 3-й степени тяжести и выше. К наиболее распространенным НЯ любой степени тяжести, зарегистрированным в ходе лечения, относились диарея (30 (48%) пациентов), слабость (29 (46%)), анемия (23 (37%)) и тошнота (20 (32%)). Частота самых распространенных НЯ любой степени тяжести была стабильной или снизилась в динамике. У 5 (8%) пациентов зарегистрирована фибрилляция предсердий. При этом у 3 человек эпизоды фибрилляции предсердий развились в течение первого года лечения. Во всех случаях фибрилляция предсердий была 1/2-й степени тяжести. Фибрилляция предсердий носила контролируемый характер и не потребовала коррекции дозы или прекращения приема ибрутиниба [14].

В фазе 1b / 2 открытого исследования (PCYC-1129; ClinicalTrials.gov идентификатор [NCT02195869](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.58d2f777-6285f053-bbaa0474-74722d776562/clinicaltrials.gov/show/NCT02195869)) с участием пациентов **хронической реакцией «трансплантат против хозяина»** общими побочными явлениями ≥ 3 степени (AEs) были пневмония (n = 6), усталость (n = 5) и диарея (n = 4). Начало нового класса ≥ 3 НЯ снизилось с 71% в первый год лечения до 25% во второй год (n = 12). НЯ, приводящее к прекращению лечения, произошло у 18 пациентов (43%). При медиане наблюдения> 2 лет ибрутиниб продолжал давать длительные ответы у пациентов с ХГВ, которые не смогли провести предыдущую системную терапию. В этой предварительно обработанной популяции высокого риска клинически значимая польза и приемлемый профиль безопасности наблюдались при дополнительном наблюдении за ибрутинибом. Эти результаты демонстрируют значительный прогресс в терапевтическом лечении пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» [15].

В объединенном анализе исследований III фаз и 1 несравнительного исследования у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (n = 1278) нежелательные реакции, которые возникали наиболее часто (частота ≥20%) при применении схем ибрутиниба (n = 668), включали гематологические (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, кровоподтеки, кровотечение) и негематологические (диарея, мышечно-скелетная боль, тошнота, сыпь, утомляемость, пирексия) явления. Терапия ибрутинибом была прекращена у 4-10% пациентов из-за побочных реакций (включая нейтропению, сыпь, кровотечение, пневмонию и ФП), и около 6% пациентов уменьшили дозу препарата из-за побочных реакций [23].

**Риск кровоточивости**

Ибрутиниб также ингибирует и другие киназы, включая ТЕС, приводя к нарушению функции тромбоцитов [24], что выражается в повышенной частоте геморрагических осложнений.

Кровоточивость развивается у 40–50 % больных, получавших ибрутиниб. В большинстве случаев речь идет об умеренной и легкой кровоточивости I–II степени тяжести (петехии, экхимозы, носовая и десневая кровоточивость, гематомы небольшого размера).

Осложнения III–IV степени наблюдались менее чем у 5 % больных [8, 16, 17, 18, 20] (таблица ниже).

**Таблица 4-24.** Тяжелые геморрагические осложнения ибрутиниба по данным разных исследований [7].

| **Исследование** | **Пациенты** | **Группа** | **n** | **Осложнения**  **III–IV степени, *n* (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| PCYC-1102  PCYC-1103 [1] | Первичные >65 лет  Рецидивы | Ибрутиниб  Ибрутиниб | 31  101 | 11 (8) |
| RESONATE-17 [23] | Рецидивы, del17p | Ибрутиниб | 144 | 7 (5) |
| RESONATE-1 [2] | Рецидивы | Ибрутиниб  Офатумумаб | 195  191 | 2 (1)  3 (2) |
| HELIOS [38] | Рецидивы | Ибрутиниб, бендамустин, ритуксимаб  Бендамустин, ритуксимаб | 287  287 | 8 (2,8)  5 (1,7) |
| RESONATE-2 [4] | Первичные >65 лет | Ибрутиниб  Хлорамбуцил | 136  133 | 5 (4)  2 (2) |

Пациенты с ХЛЛ часто имеют сопутствующие заболевания, по поводу которых получают антикоагулянтную и антитромбоцитарную терапию. J. Jones и соавт. провели анализ 2 исследований ибрутиниба в монорежиме, в которые включено 327 пациентов с ХЛЛ. Из 327 пациентов 65 (20 %) одновременно получали антикоагулянтные препараты (антагонисты витамина К, гепарины, ингибиторы II и X факторов). Аспирин одновременно с ибрутинибом принимали 70 (21 %) пациентов, клопидогрел – 7 (2 %), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – 91 (28 %) [21]. У 8 пациентов развились тяжелые геморрагические осложнения. Пять из них одновременно получали антикоагулянты или антитромбоцитарные препараты (низкомолекулярные гепарины (НМГ) – 1 пациент, аспирин – 1, НПВП – 1, аспирин и варфарин – 1, НМГ и НПВП – 1). Геморрагическое осложнение послужило причиной перманентной отмены препарата у 4 больных. Таким образом, одновременное назначение антикоагулянтов и антиагрегантов повышает риск развития тяжелых кровотечений/кровоизлияний. При этом распространенность приема препаратов, воздействующих на гемостаз, очень высока.

***Кардиальные осложнения на фоне ибрутиниба: фибрилляция предсердий***

Риск ФП на фоне ибрутиниба оказался выше, чем в контрольных группах [8, 17, 20]. Данные представлены в таблице ниже.

**Таблица 4-25.** Частота мерцательной аритмии по данным рандомизированных исследований [7].

| **Исследование** | **Пациенты** | **Группа** | **n** | **Фибрилляция предсердий, n (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| RESONATE-1 [2] | Рецидивы | Ибрутиниб  Офатумумаб | 195  191 | 10 (5)  1 (0,5) |
| HELIOS [38] | Рецидивы | Ибрутиниб, бендамустин, ритуксимаб  Бендамустин, ритуксимаб | 287  287 | 22 (7,7)  8 (2,4) |
| RESONATE-2 [4] | Первичные >65 лет | Ибрутиниб  Хлорамбуцил | 136  133 | 8 (6)  1 (1) |

Наибольший, 10-кратный риск возникновения ФП получен в исследовании RESONATE-1 [8]. В нем пациенты получали ибрутиниб значительно дольше, чем офатумумаб, поскольку при прогрессировании на фоне офатумумаба происходило снятие с протокола. В течение 12 мес из-за прогрессирования были сняты с протокола 80 % больных. Ибрутиниб к этому сроку продолжали получать более 80 % пациентов. Таким образом, срок наблюдения за больными на ибрутинибе был выше и вероятность развития ФП больше. Но в других исследованиях, где сроки приема сопоставимы, риск ФП был в 3–5 раз выше.

P. А. Thompson и соавт. обобщили 56 случаев наджелудочковых тахиаритмий, развившихся на фоне терапии ибрутинибом [22]. Двадцать девять пациентов получали ибрутиниб в рамках программы раннего доступа во Франции и Бельгии, 21 пациент в США (MD Anderson Cancer Center) и 6 пациентов в Австралии (Peter MacCallum Cancer Centre). Кумулятивная частота ФП составила 8,7 %. Все пациенты получали ибрутиниб в дозе 420 мг/день; 51 в режиме монотерапии, 5 в комбинации с ритуксимабом. Суммированы данные по пациентам, получавшим ибрутиниб с 2010 по 2015 г. Медиана возраста 70 лет (разброс 49–86 лет); выборка включала 46 мужчин и 10 женщин. Анамнез ФП имелся у 27 % больных, и все больные имели синусовый ритм к началу приема ибрутиниба.

Медиана времени начала ФП составила 3,8 мес (разброс 6–1410 дней). В 76 % случаев ФП случилась в течение 1-го года терапии. У 64 % больных нарушения ритма носили пароксизмальный характер (эпизоды менее 7 дней). В соответствии с общими терминологическими критериями по побочным реакциям ФП I–II степени наблюдалась у 58 % больных, III–IV степени (необходимость в ургентном вмешательстве) – у 42 %.

***Ибрутиниб и инфекционные осложнения***

На фоне терапии ибрутинибом чаще всего наблюдаются респираторные инфекции (65 %), затем инфекции ЖКТ и мочеполовых путей (16 %) и кожные инфекции (13 %) [19].

В исследовании RESONATE-2, проводившемся у первичных больных, частота тяжелых пневмоний составила 4 % в группе ибрутиниба и 2 % в группе хлорамбуцила [17]. В исследовании RESONATE-1, проводившемся у пациентов с рецидивами, тяжелые пневмонии развились у 7 % больных в группе ибрутиниба и у 5 % в группе офатумумаба [8].

Во многих исследованиях ибрутиниба отмечается, что частота инфекций убывает со временем. Так, по данным C. Sun и соавт. средняя частота инфекций в первые 6 мес приема составила 16,3 инфекции на 100 пациенто-мес, в то время как после 6-го месяца приема *–* 6,9 инфекции.

В совокупности все эти факты говорят о том, что устранение с помощью ибрутиниба иммунодефицита, обусловленного ХЛЛ, имеет значительно большее клиническое значение, чем иммунодефицит, вызываемый ибрутинибом.

Уже в первом исследовании ибрутиниба было обращено внимание на восстановление гуморального иммунитета на фоне лечения. Подробное исследование на эту тему было проведено C. Sun и соавт. Этой группой исследователей показано, что к 24 мес приема ибрутиниба происходит повышение уровня IgA, небольшое повышение уровня IgM и существенное снижение уровня IgG [19]. Авторы установили также качественные изменения репертуара антител: при 2-летнем сроке приема ибрутиниба возрастают титры полиреактивных антител, что напоминает доминирование полиреактивных В-лимфоцитов у лиц с агаммаглобулинемией Брутона. Эти изменения оправдывают профилактическое и лечебное назначение препаратов внутривенного иммуноглобулина у пациентов, получающих ибрутиниб, в особенности в качестве 3-й и более линии терапии. Препараты иммуноглобулина восполняют пул высокоаффинных высокоспецифичных антител.

**4.3.3. Пострегистрационный опыт применения**

В рандомизированных контролируемых исследованиях ибрутиниба выявлен повышенный риск развития желудочковой тахиаритмии. В 2017 г. по результатам постмаркетиноговых отчетов и отчетов клинических исследований было выявлено 11 случаев желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков и 6 случаев внезапной сердечной смерти у пациентов на фоне приема ибрутиниба. В 12 из 17 случаев данные нежелательные реакции развивались при отсутствии каких-либо нарушений со стороны сердца в истории болезни пациентов. Также было выявлено два спонтанных сообщения о развитии желудочковой тахиаритмии, роль ибрутиниба в которых не исключалась.

Данные о реактивации вируса гепатита В не были доступны из клинических испытаний, поскольку все пациенты были предварительно подвергнуты скринингу на статус гепатита В, и пациенты с положительным результатом были исключены из исследований. В обзоре было выявлено 8 случаев реактивации вируса гепатита В, в которых роль ибрутиниба считалась вероятной или возможной.

В постмаркетинговых исследованиях было выявлено 157 случаев аспергиллеза среди пациентов, принимавших ибрутиниб, 43 из которых были смертельными. В обзоре также было выявлено 44 случая пневмоцистной пневмонии Йировеца без летальных исходов [1].

## Список литературы

1. Анализ рекомендаций зарубежных регуляторных органов. Безопасность и риск фармакотерапии 2018. Т. 6, № 1. С. 36.
2. de Jong J., Sukbuntherng J., Skee D. et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ibrutinib in healthy participants and patients with chronic lymphocytic leukemia. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75(5):907–16. DOI: 10.1007/s00280-015-2708-9.
3. Bernard S., Goldwirt L., Amorim S. et al. Activity of ibrutinib in mantle cell lymphoma patients with central nervous system relapse. Blood 2015;126(14):1695–8. DOI: 10.1182/blood-2015-05-647834.
4. Grommes C., Pastore A., Gavrilovic I. et al. Single-Agent Ibrutinib in Recurrent/Refractory Central Nervous System Lymphoma. Blood Abstracts: 58th Annual Meeting Abstracts 2016;128(22).
5. Barr P., Hillmen P., O'Brien S. et al. Dose adherence and baseline exposure analysis of the ibrutinib 420 mg dose administered to patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). J Clin Oncol 2015;33 suppl:abstr 7012.
6. Advani R.H., Buggy J.J., Sharman J.P. et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. J Clin Oncol 2013;31(1):88–94. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7906.
7. Е.А. Никитин, В.И. Воробьев, М.А. Пантелеев, Г.Е. Гендлин, В.В. Птушкин. Как применять ибрутиниб // Онкогематология. 2017. №1 (Том 12). С. 33-43.
8. Byrd JC, Brown JR, O’Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. N Engl J Med. 2014 May 31.
9. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med 2013;369:507-16.
10. Данные 3 фазы (аннотация LBA7005), представленные в официальной пресс-программе 51-го ежегодного заседания Американского общества клинической онкологии https://www.clinvest.ru/jour/announcement/view/4115?locale=en\_US
11. Fraser, G., Cramer, P., Demirkan, F. *et al.* Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* **33,**969–980 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0276-9>
12. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, Bairey O, Hillmen P, Coutre SE, Devereux S, Grosicki S, McCarthy H, Simpson D, Offner F, Moreno C, Dai S, Lal I, Dean JP, Kipps TJ. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. Leukemia. 2020 Mar;34(3):787-798. doi: 10.1038/s41375-019-0602-x. Epub 2019 Oct 18. PMID: 31628428; PMCID: PMC7214263.
13. Dimopoulos, Meletios A; Trotman, Judith; Tedeschi, Alessandra; Matous, Jeffrey V; Macdonald, David; Tam, Constantine; Tournilhac, Olivier; Ma, Shuo; Oriol, Albert; Heffner, Leonard T; Shustik, Chaim; García-Sanz, Ramón; Cornell, Robert F; de Larrea, Carlos Fernández; Castillo, Jorge J; Granell, Miquel; Kyrtsonis, Marie-Christine; Leblond, Veronique; Symeonidis, Argiris; Kastritis, Efstathios; Singh, Priyanka; Li, Jianling; Graef, Thorsten; Bilotti, Elizabeth; Treon, Steven; Buske, Christian (2017). *Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 18(2), 241–250.*doi:10.1016/S1470-2045(16)30632-5
14. Ariela N., de Vos S., Morton C., et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma: long-term follow-up and biomarker analysis. Blood Adv. 2020; 4 (22): 5773–5784.
15. Waller, Edmund K.; Miklos, David; Cutler, Corey; Arora, Mukta; Jagasia, Madan H.; Pusic, Iskra; Flowers, Mary E.D.; Logan, Aaron C.; Nakamura, Ryotaro; Chang, Stephen; Clow, Fong; Lal, Indu D.; Styles, Lori; Jaglowski, Samantha (2019). *Ibrutinib for Chronic Graft-Versus-Host Disease After Failure of Prior Therapy: 1-Year Update of a Phase 1b/2 Study. Biology of Blood and Marrow Transplantation, (), S1083879119304070–.*doi:10.1016/j.bbmt.2019.06.023
16. Byrd J.C., Furman R.R., Coutre S.E. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2013;369(1):32–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.
17. Burger J.A., Tedeschi A., Barr P.M. et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2015;373(25):2425
18. O'Brien S., Jones J.A., Coutre S.E. et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016;17(10):1409–18. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30212-1.
19. Sun C., Tian X., Lee Y.S. et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. Blood 2015;126(19):2213–9.
20. Hallek M., Kay N.E., Osterborg A. et al. The HELIOS trial protocol: a phase III study of ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Future Oncol 2015;11(1):51–9.DOI: 10.2217/fon.14.119.
21. Jones J.A., Hillmen P., Coutre S. et al. Pattern of Use of Anticoagulation and/or Antiplatelet Agents in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Treated with Single-Agent Ibrutinib Therapy. Blood 2014;124(21):1990.
22. Thompson P.A., Lévy V., Tam C.S. et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. Br J Haematol 2016;175(3):462–6. DOI: 10.1111/bjh.14324.
23. Deeks ED. Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Drugs. 2017 Feb;77(2):225-236. doi: 10.1007/s40265-017-0695-3. PMID: 28105602.
24. Т.В. Сорокина, С.Р. Горячева, В.А. Спирина, Л.С. Аль-Ради, Т.Н. Обухова, Б.В. Бидерман, Т.Н. Моисеева. Опыт применения ибрутиниба у больных рефрактерными формами и рецидивами В-клеточного хронического лимфолейкоза // МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ. 2017. №6. С. 132-138.
25. PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION PrIMBRUVICA® ibrutinib capsules 140 mg Protein Kinase Inhibitor. Submission Control No: 212632. Date of Revision: July 24, 2018
26. Australian Public Assessment Report for ibrutinib Proprietary Product Name: Imbruvica Sponsor: Janssen-Cilag Pty Ltd. 2016 <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ibrutinib-160202.pdf>
27. CHMP assessment report Imbruvica International non-proprietary name: ibrutinib Procedure No.: EMEA/H/C/003791/0000. 24 July 2014 EMA/CHMP/645137/2014 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
28. ANNEX I. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf\)
29. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. IMBRUVICA® (ibrutinib) capsules, for oral use Initial U.S. Approval: 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\_docs/label/2017/205552s016lbl.pdf

# 5. ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона. По результатам исследований острой токсичности у мышей при пероральном введении максимальная несмертельная доза составляла 2000 мг/кг, но за мышами наблюдали только в течение 48 часов после введения дозы, и, следовательно, эффекты отсроченной токсичности, возможно, не были обнаружены. У крыс, получавших препарат перорально, максимальная несмертельная доза составляла 400 мг/кг у самок и 1000 мг/кг у самцов. Исследования продолжительностью до 13 недель проводились на крысах SD и гончих собаках. Желудочно-кишечная токсичность наблюдалась во всех исследованиях токсичности повторных доз с клиническими коррелятами аномальных выделений у обоих видов. Воспаление желудочно-кишечного тракта, изъязвление и/или кровотечение наблюдались у крыс и собак. Лимфоидное истощение наблюдалось в селезенке, тимусе, лимфатических узлах и пейеровых бляшках у крыс и собак, получавших ≥ 60 мг/кг/день. Воспаление, некроз и атрофия плоского эпителия кожи наблюдались у крыс, получавших ибрутиниб в дозе ≥ 150 мг/кг/сут (относительная экспозиция ≥ 20). Эти эффекты были минимальными по степени тяжести и обычно исчезали после периода восстановления.

Цитоплазматическая вакуолизация в гипофизе чаще наблюдалась у самцов крыс, получавших 30-300 мг/кг/день в течение 13 недель (относительное воздействие ≥ 2,6). Частота уменьшилась после шестинедельного выздоровления, а тяжесть осталась минимальной.

Не выявлено генотоксического или канцерогенного потенциала ибрутиниба. Отмечен тератогенный эффект и влияние на фертильность.

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

В клинической практике ибрутиниб применяется для лечения мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, хронической реакции «трансплантат против хозяина». Проводилось несколько многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность препарата по указанным показаниям.

RESONATE™ (PCYC-1112) - многоцентровое, международное, рандомизированное исследование по использованию ибрутиниба в качестве монотерапии (перорально) по сравнению с офатумумабом (внутривенно) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой (n=391). Результаты исследования показали, что в течение 9,4 месяцев, монотерапия имбрутинибом существенно улучшила медиану выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость и частоту общего ответа в данной группе сложно излечимых пациентов.

Исследование HELIOS — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование 3 фазы, проводимое в 21 стране, в ходе которого оценивали безопасность и эффективность препарата «ибрутиниб» в сочетании с BR (ритуксимаб) у 578 пациентов с рецидивирующим или рефракторным ХЛЛ/ЛМЛ, которые получили ранее, как минимум, один курс терапии. За период последующего наблюдения продолжительностью 17 месяцев выживаемость без прогрессирования, по оценке ННК, была более длительной при применении препарата «ибрутиниб» + BR по сравнению с плацебо + BR (медиана не была достигнута по сравнению с 13,3 месяцами: ОР: 0,203, ДИ 95%: 0,150-0,276, P<0,0001).

Исследование iNNOVATE - это многоцентровое открытое субисследование у взрослых в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной макроглобулинемией Вальденстрема, рефрактерной к ритуксимабу и требующей лечения. Пациенты получали пероральный ибрутиниб в дозе 420 мг 1 раз в сутки до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 18,1 месяца (межквартальный интервал 17,5–18,9) доля пациентов с общим ответом составила 28 [90%] из 31 (22 [71%] пациентов имели большой ответ), расчетная 18-месячная выживаемость без прогрессирования составила 86% (95% ДИ 66–94), а расчетная 18-месячная общая выживаемость составила 97% (95% ДИ 79–100). Медиана гемоглобина на исходном уровне 10,3 г/дл (межквартильный интервал 9,3–11,7) увеличилась до 11,4 г/дл (10,9–12,4) после 4 недель лечения ибрутинибом и достигла 12,7 г/дл. dL (11,8–13,4) на 49-й неделе. О клинически значимом улучшении по сравнению с исходным уровнем по шкале FACT-An, шкале подшкалы анемии и EQ-5D-5L сообщалось во время всех визитов после исходного уровня.

В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы PCYC-1121 (NCT01980628) оценивали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Результаты исследования II фазы PCYC-1121 применения ибрутиниба у ранее леченных пациентов с ЛМЗ продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов со всеми подтипами ЛМЗ (экстранодальной лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, нодальной и ЛМЗ селезенки).

В фазе 1b / 2 открытого исследования (PCYC-1129) с участием 42 пациентов с хронической реакцией “трансплант против хозина”, которые были стероидозависимыми или рефрактерными, была продемонстрирована активность и безопасность ибрутиниба, однократного ежедневного ингибитора тирозинкиназы Брутона. После медианы наблюдения в 26 месяцев (диапазон от .53 до 36,7 месяцев) наилучшая общая частота ответа во всей пролеченной популяции составила 69% (29 из 42), при этом 13 пациентов (31%) достигли полного ответа, а 16 пациентов (38%) - частичного ответа.

Ибрутиниб при пероральном применении в дозе 420 мг 1 раз в сутки имел приемлемый профиль переносимости при монотерапии или в комбинации с бендамустином плюс ритуксимаб у пациентов с ранее нелеченым или рецидивирующим/рефрактерным лейкозом или лимфомой.

В объединенном анализе исследований III фаз и 1 несравнительного исследования у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (n = 1278) нежелательные реакции, которые возникали наиболее часто (частота ≥20%) при применении схем ибрутиниба (n = 668), включали гематологические (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, кровоподтеки, кровотечение) и негематологические (диарея, мышечно-скелетная боль, тошнота, сыпь, утомляемость, пирексия) явления. Терапия ибрутинибом была прекращена у 4-10% пациентов из-за побочных реакций (включая нейтропению, сыпь, кровотечение, пневмонию и ФП), и около 6% пациентов уменьшили дозу препарата из-за побочных реакций.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата DT-IBR, как и оригинального препарата Имбрувика, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы, в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов ибрутиниба у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

**Таблица 5-1.** Побочные действия, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В­ клеточными злокачественными опухолями, и побочные действия, отмеченные в пострегистрационный период.

| **Системно-органный класс** | **Частота** | **Побочное действие** |
| --- | --- | --- |
| Инфекции и инвазии | Очень часто | Пневмония 1,2  Инфекции верхних дыхательных путей  Инфекции кожи 1 |
| Часто | Сепсис 1,2  Инфекции мочевыводящих путей  Синусит 1 |
| Нечасто | Криптококковая инфекция 1  Пневмоцистная инфекция 1,2  Аспергиллез 1  Реактивация гепатита В 3 |
| Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы) | Часто | Немеланомный рак кожи 1  Базальноклеточная карцинома  Плоскоклеточная карцинома |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Очень часто | Нейтропения  Тромбоцитопения |
| Часто | Фебрильная нейтропения  Лейкоцитоз  Лимфоцитоз |
| Редко | Лейкостаз |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Часто | Интерстициальные заболевания легких 1,2,4 |
| Нарушения со стороны  метаболизма и питания | Часто | Синдром лизиса опухоли 4  Гиперурикемия |
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень часто | Головная боль |
| Часто | Периферическая нейропатия 1,4  Головокружение |
| Нечасто | Острое нарушение мозгового кровообращения 2,4  Транзиторная ишемическая атака 4  Ишемический инсульт 2,4 |
| Нарушения со стороны органа зрения | Часто | Нечеткость изображения |
| Нарушения со стороны сердца | Часто | Фибрилляция предсердий  Сердечная недостаточность 1,5 |
| Нечасто | Желудочковая тахиаритмия 1,5 |
| Нарушения со стороны сосудов | Очень часто | Кровотечения 1,2  Кровоподтеки 1  Артериальная гипертензия 1 |
| Часто | Носовое кровотечение  Петехии |
| Нечасто | Субдуральная гематома 2 |
| Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта | Очень часто | Диарея  Рвота  Стоматит 1  Тошнота  Запор |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нечасто | Печеночная недостаточность 1,2,4 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Очень часто | Сыпь 1 |
| Часто | Крапивница 4  Эритема 4  Онихоклазия 4 |
| Нечасто | Ангионевротический отёк 4  Панникулит 1,4  Нейтрофильный дерматоз 1 |
| Частота неизвестна | Синдром Стивенса-Джонсона 4 |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Очень часто | Артралгия  Мышечные спазмы  Скелетно-мышечная боль 1 |
| Общие нарушения и реакции в месте введения препарата | Очень часто | Лихорадка  Периферические отеки |
| **Примечание:**  1 - включает несколько терминов нежелательных реакций  2 - включает смертельные исходы  3 - выбран термин низкого уровня  4 - спонтанные сообщения во время пострегистрационного периода  5 - частота рассчитана с использованием данных клинических исследований монотерапии. | | |

**Таблица 5-2.** Побочные действия, отмеченные с частотой ≥10% в ходе клинических исследований у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина».

| **Системно-органный класс** | **Побочное действие** |
| --- | --- |
| Инфекции и инвазии | Пневмония\*  Инфекции верхних дыхательных путей Сепсис\* |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Гипокалиемия |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль |
| Нарушения со стороны сосудов | Кровотечения\* |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель  Одышка |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Диарея  Стоматит\*  Тошнота  Запор |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Кровоподтеки\*  Сыпь\* |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Мышечные спазмы  Скелетно-мышечная боль\* |
| Общие нарушения и реакции в месте введения препарата | Усталость  Лихорадка  Периферические отеки |
| Повреждения, отравления и процедурные  осложнения | Падения |
| **Примечание:**  \* - включает несколько терминов нежелательных реакций. | |

*Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения побочных действий*

Среди пациентов, получавших терапию ибрутинибом в связи с В-клеточными злокачественными опухолями, около 6 % прекращали терапию вследствие возникновения побочных действий. Такие побочные действия включали пневмонию, фибрилляцию предсердий, тромбоцитопению, кровотечения, нейтропению, сыпь и артралгию.

Побочные действия, приводившие к снижению дозы, отмечались примерно у 8 % пациентов.

*Пожилые пациенты*

Среди пациентов, получавших терапию ибрутиниб, 52 % были в возрасте 65 лет и старше. В этой группе пациентов чаще отмечалась пневмония степени 3 и выше (12 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 5 % более молодых пациентов) и тромбоцитопения (12 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 6 % более молодых пациентов).

В настоящем исследовании каждый доброволец получит по 4 приема ибрутиниба в разовой дозе 140 мг. Каждый прием будет отделен от последующего отмывочным периодом длительностью 7 дней. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности ибрутиниба и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с ибрутинибом, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

* **Мантийноклеточная лимфома**

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой.

* **Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов**

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов.

* **Макроглобулинемия Вальденстрема**

Ибрутиниб показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема.

* **Лимфома маргинальной зоны**

Ибрутиниб показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-СD20- направленной терапии.

* **Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»**

Ибрутиниб показан для лечения пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии.

### 5.3.2. Противопоказания

* известная гиперчувствительность (например, с анафилактическими и анафилактоидными реакциями) на ибрутиниб или вспомогательные компоненты, содержащиеся в лекарственной форме;
* беременность и период грудного вскармливания;
* детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не подтверждены);
* тяжелые нарушения функции почек;
* тяжелые нарушения функции печени (класс С по Чайлд-Пью);
* пациенты на диализе;
* совместное применение с мощными индукторами изофермента СYР3А (например, с карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum*));
* совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е.

**С осторожностью**

Ибрутиниб должен применяться с осторожностью у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистрв витамина К, совместный приём с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов.

Ибрутиниб должен применяться с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента СYР3А.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

К настоящему моменту нет контролируемых исследований ибрутиниба у беременных женщин. По результатам исследований у животных, ибрутиниб способен причинить вред плоду в случае применения у беременных женщин.

Ибрутиниб противопоказан к применению во время беременности. Способные к деторождению женщины должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время приема ибрутиниба. Необходимо избегать наступления беременности во время терапии ибрутинибом, а также в течение 1 месяца после окончания терапии. Если у пациентки наступила беременность во время терапии, ее необходимо предупредить о возможном вреде для плода. Период времени после завершения терапии ибрутинибом, после прохождения которого женщина может забеременеть без какого-либо вреда для плода, в настоящее время неизвестен.

Мужчинам необходимо избегать зачатия ребенка и донорства спермы во время терапии ибрутинибом и в течение 3 месяцев после ее завершения.

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

Ибрутиниб также применялся перорально у беременных кроликов в течение периода органогенеза в дозах 5, 15 и 45 мг/кг/сутки. При применении в дозах 15 мг/кг/сутки и выше ибрутиниб вызывал пороки развития скелета (сращение сегментов грудины), а при применении в дозе 45 мг/кг/сутки ибрутиниб увеличивал частоту возникновения пост-имплантационной гибели плода. Ибрутиниб вызывал пороки развития плода у кроликов при применении в дозе 15 мг/кг/сутки (при этом концентрация ибрутиниба в крови примерно в 2 раза выше таковой у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или лимфомой маргинальной зоны, принимающих ибрутиниб в дозе 560 мг в сутки, и примерно в 2,8 раз выше концентрации ибрутиниба в крови у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема, принимающих ибрутиниб в дозе 420 мг в сутки).

**Грудное вскармливание**

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

### 5.3.4. Способ применения и дозы

**Способ применения**

Внутрь.

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

Ибрутиниб следует продолжать принимать до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

**Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой или пациенты с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия**

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

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

Рекомендуемая доза ибрутиниба для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов (в качестве монотерапии или в комбинации с анти­СD20-направленной терапией (с ритуксимабом или с обинутузумабом) или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом) и макроглобулинемии Вальденстрема (в монотерапии или в комбинации с ритуксимабом) составляет 420 мг (три капсулы по 140 мг) 1 раз в сутки до прогрессирования заболевания или до тех пор, пока пациент не сможет больше переносить терапию.

Дополнительная информация о бендамустине, ритуксимабе и обинутузумабе может быть найдена в соответствующих инструкциях по применению.

При применении в комбинации с анти-СD20-направленной терапией рекомендуется принимать ибрутиниба до анти-СD20-направленной терапии в случае их применения в один и тот же день.

**Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»**

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

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

Коррекция дозы

В случае совместного применения с умеренными или мощными ингибиторами изофермента СYР3А требуется коррекция дозы, поскольку концентрация ибрутиниба может увеличиваться. Если у пациента необходимо совместное применение ибрутиниба и мощного ингибитора изофермента СYР3А (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол), и возможная польза перевешивает вероятный риск, то следует уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг или временно приостановить лечение (на срок не более 7 дней). В случае необходимости совместного применения ибрутиниба и умеренного ингибитора изофермента СYР3А (например, вориконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, комбинация дарунавир/ритонавир, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир, иматиниб, верапамил) следует уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг на время совместного применения с умеренным ингибитором изофермента СYР3А.

В случае развития или усиления негематологической токсичности 3 степени и выше, нейтропении 3 степени и выше с инфекцией или лихорадкой или гематологической токсичности 4 степени терапию ибрутинибом следует приостановить.

После того, как клинические проявления токсичности уменьшатся до степени 1 или до исходного значения (то есть будет достигнуто восстановление исходного значения), допускается возобновление приема ибрутиниба в первоначальной дозе. В случае повторного развития явлений токсичности необходимо снизить дозу на одну капсулу (на 140 мг в сутки). При необходимости может быть рассмотрено второе снижение дозы еще на 140 мг. В случае персистирующих проявлений токсичности или их рецидива после двух снижений дозы следует отменить ибрутиниб. Рекомендуемые коррекции дозы для данных проявлений токсичности описаны в таблице ниже.

**Таблица 5-3.** Рекомендации по коррекции дозы ибрутиниба.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эпизод токсичности** | **После восстановления исходного значения у пациентов с мантийноклеточной лимфомой или с лимфомой маргинальной зоны** | **После восстановления исходного значения у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов или с макроглобулинемией Вальденстрема или с хронической реакцией**  **«трансплантат против хозяина»** |
| 1-й | Возобновить терапию в дозе 560 мг в сутки | Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки |
| 2-й | Возобновить терапию в дозе 420 мг в сутки | Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки |
| 3-й | Возобновить терапию в дозе 280 мг в сутки | Возобновить терапию в дозе 140 мг в сутки |
| 4-й | Отменить ибрутиниб | |

**Пропуск дозы**

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

***Особые группы пациентов***

*Дети (от 18 лет и младше)*

Безопасность и эффективность ибрутиниба у детей не оценивалась.

*Пациенты с нарушением функции почек*

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

*Пациенты с нарушением функции печени*

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

### 5.3.5. Побочное действие

Данные о побочных эффектах основаны на данных, полученных в ходе клинических исследований и в пострегистрационный период.

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

Побочные действия, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями и побочные действия, отмеченные в пострегистрационный период, приведены в таблице ниже в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения.

Частота возникновения нежелательных реакций оценивается по следующей классификации: очень часто (≥ 1/10); часто (от ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100); редко (от ≥ 1/10000 до < 1/1000); частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

**Таблица 5-4.** Побочные действия, связанные с терапией, проводимой у пациентов с В­ клеточными злокачественными опухолями, и побочные действия, отмеченные в пострегистрационный период.

| **Системно-органный класс** | **Частота** | **Побочное действие** |
| --- | --- | --- |
| Нарушения со стороны органа зрения | Нечасто | Кровоизлияние в глаз |
| Инфекции и инвазии | Очень часто | Пневмония 1,2  Инфекции верхних дыхательных путей  Инфекции кожи 1 |
| Часто | Сепсис 1,2  Инфекции мочевыводящих путей  Синусит 1 |
| Нечасто | Криптококковая инфекция 1  Пневмоцистная инфекция 1,2  Аспергиллез 1  Реактивация гепатита В 3 |
| Доброкачественные и злокачественные новообразования (включая кисты и полипы) | Часто | Немеланомный рак кожи 1  Базальноклеточная карцинома  Плоскоклеточная карцинома |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Очень часто | Нейтропения  Тромбоцитопения |
| Часто | Фебрильная нейтропения  Лейкоцитоз  Лимфоцитоз |
| Редко | Лейкостаз |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Часто | Интерстициальные заболевания легких 1,2,4 |
| Нарушения со стороны  метаболизма и питания | Часто | Синдром лизиса опухоли 4  Гиперурикемия |
| Нарушения со стороны нервной системы | Очень часто | Головная боль |
| Часто | Периферическая нейропатия 1,4  Головокружение |
| Нечасто | Острое нарушение мозгового кровообращения 2,4  Транзиторная ишемическая атака 4  Ишемический инсульт 2,4 |
| Нарушения со стороны органа зрения | Часто | Нечеткость изображения |
| Нарушения со стороны сердца | Часто | Фибрилляция предсердий  Сердечная недостаточность 1,5 |
| Нечасто | Желудочковая тахиаритмия 1,5 |
| Нарушения со стороны сосудов | Очень часто | Кровотечения 1,2  Кровоподтеки 1  Артериальная гипертензия 1 |
| Часто | Носовое кровотечение  Петехии |
| Нечасто | Субдуральная гематома 2 |
| Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта | Очень часто | Диарея  Рвота  Стоматит 1  Тошнота  Запор |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Нечасто | Печеночная недостаточность 1,2,4 |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Очень часто | Сыпь 1 |
| Часто | Крапивница 4  Эритема 4  Онихоклазия 4 |
| Нечасто | Ангионевротический отёк 4  Панникулит 1,4  Нейтрофильный дерматоз 1 |
| Частота неизвестна | Синдром Стивенса-Джонсона 4 |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Очень часто | Артралгия  Мышечные спазмы  Скелетно-мышечная боль 1 |
| Общие нарушения и реакции в месте введения препарата | Очень часто | Лихорадка  Периферические отеки |
| **Примечание:**  1 - включает несколько терминов нежелательных реакций  2 - включает смертельные исходы  3 - выбран термин низкого уровня  4 - спонтанные сообщения во время пострегистрационного периода  5 - частота рассчитана с использованием данных клинических исследований монотерапии | | |

**Таблица 5-5.** Побочные действия, отмеченные с частотой ≥10% в ходе клинических исследований у пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина».

| **Системно-органный класс** | **Побочное действие** |
| --- | --- |
| Инфекции и инвазии | Пневмония\*  Инфекции верхних дыхательных путей Сепсис\* |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | Гипокалиемия |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль |
| Нарушения со стороны сосудов | Кровотечения\* |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Кашель  Одышка |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Диарея  Стоматит\*  Тошнота  Запор |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Кровоподтеки\*  Сыпь\* |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Мышечные спазмы  Скелетно-мышечная боль\* |
| Общие нарушения и реакции в месте введения препарата | Усталость  Лихорадка  Периферические отеки |
| Повреждения, отравления и процедурные  осложнения | Падения |
| **Примечание:**  \* - включает несколько терминов нежелательных реакций. | |

*Прекращение терапии и снижение дозы вследствие возникновения побочных действий*

Среди пациентов, получавших терапию ибрутинибом в связи с В-клеточными злокачественными опухолями, около 6 % прекращали терапию вследствие возникновения побочных действий. Такие побочные действия включали пневмонию, фибрилляцию предсердий, тромбоцитопению, кровотечения, нейтропению, сыпь и артралгию.

Побочные действия, приводившие к снижению дозы, отмечались примерно у 8 % пациентов.

*Пожилые пациенты*

Среди пациентов, получавших терапию ибрутинибом, 52 % были в возрасте 65 лет и старше. В этой группе пациентов чаще отмечалась пневмония степени 3 и выше (12 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 5 % более молодых пациентов) и тромбоцитопения (12 % пациентов в возрасте 65 лет и старше по сравнению с 6 % более молодых пациентов).

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

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

**Лечение**

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В метаболизме ибрутиниба участвует преимущественно изофермент СYР3А4.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует избегать совместного применения ибрутиниба и мощных ингибиторов изофермента СYР3А4, поскольку умеренные и мощные ингибиторы изофермента СYР3А4 способны повышать концентрацию ибрутиниба.

*Мощные ингибиторы изофермента СYР3А4*

В результате совместного применения кетоконазола (мощного ингибитора изофермента СYР3А4) с ибрутинибом у 18 здоровых добровольцев было отмечено увеличение концентрации ибрутиниба (Cmax и AUC0-last) в 29 и 24 раза соответственно. В исследовании взаимодействия между лекарственными препаратами у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с вориконазолом увеличивало Cmax и AUC ибрутиниба в 6,7 и 5,7 раза соответственно. В клинических исследованиях максимальная наблюдавшаяся концентрация ибрутиниба (AUC) у 37 пациентов, получавших легкие и/или умеренные ингибиторы изофермента СYР3А4, была максимум в 2 раза выше соответствующей концентрации у 76 больных, которые не получали сопутствующую терапию ингибиторами изофермента СYР3А4. По результатам рассмотрения данных по клинической безопасности у 66 пациентов, получавших умеренные (n=47) или мощные (n=l 9) ингибиторы изофермента СYР3А4 не было выявлено значимого увеличения токсичности. Вориконазол и позаконазол могут применяться совместно с ибрутинибом при соблюдении рекомендаций по дозированию, указанных в таблице ниже. Необходимо избегать совместного применения ибрутиниба со всеми остальными мощными ингибиторами изофермента СYР3А4 (например, кетоконазол, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, кларитромицин, телитромицин, итраконазол, нефазодон и кобицистат), а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента СYР3А4. Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим прием мощного ингибитора изофермента СYР3А4, то необходимо следовать рекомендациям по коррекции дозы, указанным в таблице ниже.

*Умеренные и слабые ингибиторы изофермента СYР3А4*

У пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями совместное применение с ингибитором изофермента СYР3А4 эритромицином увеличивало Сmах и AUC ибрутиниба в 3,4 и 3,0 раза соответственно. Если показан прием умеренного ингибитора изофермента СYР3А4 (например, флуконазол, эритромицин, ампренавир, апрепитант, атазанавир, ципрофлоксацин, кризотиниб, дилтиазем, фосампренавир, иматиниб, верапамил, амиодарон, дронедарон) следует уменьшить дозу ибрутиниба, согласно рекомендациям по коррекции дозы, указанным в таблице ниже.

Не требуется коррекции дозы при совместном применении ибрутиниба со слабым ингибитором изофермента СYР3А4. Следует обеспечить тщательное наблюдение за проявлениями токсичности у пациентов, и в случае необходимости проводить коррекцию дозы согласно инструкции. Во время терапии ибрутинибом следует избегать употребления в пищу грейпфрутов ипомеранцев, поскольку эти фрукты содержат умеренные ингибиторы изофермента СYР3А4.

**Таблица 5-6.** Рекомендации по коррекции дозы.

| **Группа пациентов** | **Препарат, применяемый совместно с ибрутинибом** | **Рекомендуемая доза ибрутиниба на всем протяжении приема ингибитора изофермента СYР3А4\*** |
| --- | --- | --- |
| Пациенты с В­  клеточными  злокачественными  опухолями | Слабые ингибиторы изофермента СYР3А4 | 420 мг или 560 мг 1 раз в сутки, согласно показанию к применению.  Коррекция дозы не требуется. |
| Умеренные |  |
| ингибиторы | 280 мг 1 раз в сутки. |
| изофермента СYР3А4 |  |
| Вориконазол |  |
| Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки | 140 мг 1 раз в сутки. |
|  | Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента СYР3А4.  При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7-ми дней) следует приостановить прием ибрутиниба.  Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7-ми дней) прием мощного ингибитора изофермента СYР3А4, то необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента СYР3А4. |
|  |
| Другие мощные  ингибиторы  изофермента СYР3А4  Позаконазол в более  высоких дозах\*\* |
| Пациенты с хронической реакцией  «трансплантат против хозяина» | Слабые ингибиторы изофермента СYР3А4 | 420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется. |
| Умеренные ингибиторы изофермента СYР3А4 | 420 мг 1 раз в сутки. Коррекция дозы не требуется. |
| Вориконазол Позаконазол в дозе не более 200 мг суспензии 2 раза в сутки | 280 мг 1 раз в сутки. |
| Позаконазол в более высоких дозах\*\* | 140 мг 1 раз в сутки. |
| Другие мощные ингибиторы изофермента СYР3А4 | Необходимо избегать совместного применения, а также рассмотреть возможность применения альтернативных препаратов с меньшим потенциалом ингибирования изофермента СYР3А4.  При необходимости краткосрочного приема (например, в качестве терапии инфекции в течение не более 7-ми дней) следует приостановить прием ибрутиниба.  Если потенциальная польза от применения перевешивает возможный риск и необходим длительный (более 7-ми дней) прием мощного ингибитора изофермента СYР3А4, то необходимо уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг 1 раз в сутки на всем протяжении приема ингибитора изофермента СYР3А4. |
| **Примечание:**  \* - следует наблюдать за нежелательными явлениями ибрутиниба и при необходимости приостанавливать терапию или проводить коррекцию дозы.  \*\* - позаконазол в дозе 200 мг внутрь в виде суспензии 3 раза в сутки или 400 мг внутрь в виде суспензии 2 раза в сутки; 300 мг в виде внутривенных инъекций 1 раз в сутки; 300 мг внутрь в виде таблеток пролонгированного действия 1 раз в сутки. | | |

После отмены приема ингибитора изофермента СYР3А4 терапию ибрутинибом продолжают в первоначальной дозе.

***Препараты, способные уменьшать концентрацию ибрутиниба в плазме***

В результате совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента СYР3А4 снижение концентрации ибрутиниба в плазме может составлять до 90 %. Следует избегать совместного применения ибрутиниба с мощными индукторами изофермента СYР3А4 (например, карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного *(Hypericum perforatum*). Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента СYР3А4.

***Препараты, концентрация которых в плазме может меняться под действием ибрутиниба***

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб является слабым обратимым ингибитором изоферментов СYР2B6, СYР2С8, СYР2С9, СYР2С19, СYР2D6 и СYР3А4/5, и не показывает зависимого от времени ингибирования СYР450. Дигидродиольный метаболит ибрутиниба является слабым ингибитором изоферментов СYР2В6, СYР2С8, СYР2С9 и CYP2D6. Как ибрутиниб, так и его дигидродиольный метаболит в условиях *in vitro* обладали не более, чем слабым индуцирующим эффектом в отношении активности изоферментов СYР450. Однако в исследовании лекарственного взаимодействия у пациентов с В-клеточными злокачественными опухолями ибрутиниб при однократном приеме в дозе 560 мг не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию субстрата изофермента СYР3А4 мидазолама. В ходе того же исследования терапия ибрутинибом в дозе 560 мг в сутки в течение 2-х недель не оказывала клининически значимого эффекта на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиол и левоноргестрел), субстрата изофермента СYР3А4 мидазолама и субстрата СYР2В6 бупропиона.

По результатам исследований *in vitro* ибрутиниб не является субстратом Р-rликопротеина или других основных транспортеров, за исключением ОСТ2. Дигидродиольный метаболит и другие метаболиты являются субстратами Р-гликопротеина. Ибрутиниб является слабым ингибитором Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Системное взаимодействие ибрутиниба с препаратами, являющимися субстратами Р-гликопротеина, не предполагается. Тем не менее, нельзя исключить возможность ингибирования ибрутинибом кишечной формы Р-гликопротеина и BCRP после приема препарата в терапевтических дозах. В настоящее время отсутствуют клинические данные. С целью уменьшения возможности взаимодействия в желудочно-кишечном тракте, субстраты Р-гликопротеина или BCRP с узким терапевтическим индексом (например, дигоксин или метотрексат) должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема ибрутиниба. Ибрутиниб также может системно ингибировать BCRP иповышать концентрацию препаратов, которые подвергаются ВСRР-опосредованному печеночному эффлюксу (например, розувастатин).

### 5.3.8. Особые указания

**Геморрагические осложнения**

Имеются сообщения о кровотечениях у пациентов, получавших ибрутиниб, с тромбоцитопенией и без нее. Они включали как незначительные кровотечения, например, кровотечения при ушибах, носовые кровотечения и петехии, так и значимые кровотечения (некоторые из них являлись фатальными), включая желудочно-кишечное кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и гематурию.

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

Применение добавок к пище, таких как рыбий жир и витамин Е, противопоказано.

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

В исследования не включались пациенты с врожденным геморрагическим диатезом.

**Лейкостаз**

У пациентов, принимавших ибрутиниб, отмечены единичные случаи лейкостаза. Высокое число циркулирующих лимфоцитов (>400000/мкл) может повышать риск возникновения лейкостаза. В таких случаях следует рассмотреть возможность временной приостановки терапии ибрутинибом. Необходимо вести тщательно наблюдение за состоянием пациентов. По показаниям следует проводить поддерживающую терапию, включающую гидратацию и/или циторедукцию.

**Инфекции**

У пациентов, принимавших ибрутиниб, отмечались случаи возникновения инфекций (включая сепсис, бактериальные, вирусные или грибковые инфекции). Некоторые из этих инфекций потребовали госпитализации или привели к смерти. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. У пациентов, получавших терапию ибрутинибом, отмечались случаи возникновения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии и реактивации гепатита В неизвестного происхождения. Также наблюдались случаи гепатита Е, который может быть хроническим.

Необходимо наблюдать за состоянием пациентов с целью выявления признаков и симптомов инфекций (таких как: лихорадка, озноб, слабость, спутанность сознания, рвота, желтуха и отклонение от нормы биохимических показателей функционального состояния печени), а также проводить надлежащую терапию по показаниям.

**Цитопении**

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

**Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)**

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

**Сердечные аритмии**

У пациентов, принимавших ибрутиниб, наблюдались смертельные и серьезные аритмии или сердечная недостаточность.

Пациенты со значительными сопутствующими заболеваниями сердца могут подвергаться большему риску развития нежелательных явлений, включая внезапные кардиологические явления со смертельным исходом. Фибрилляция, трепетание предсердий, желудочковые тахиаритмии и сердечная недостаточность отмечались в особенности у пациентов с острыми инфекциями или с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, включая гипертензию, сахарный диабет и с сердечными аритмиями в анамнезе. Перед началом приема ибрутиниба следует провести соответствующую клиническую оценку анамнеза и функции сердца.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения на предмет выявления признаков клинического ухудшения сердечной функции и находиться под клиническим контролем. Рассмотрите возможность дальнейшего обследования (например, ЭКГ эхокардиограмма), как показано пациентам с сердечно-сосудистыми проблемами. Для признаков и симптомов, которые сохраняются, необходимо оценить соотношение польза/риск терапии ибрутинибом, и при необходимости провести коррекцию дозы.

**Синдром лизиса опухоли**

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

**Немеланомные злокачественные новообразования кожи**

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

**Артериальная гипертензия**

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

### 5.3.9 Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ибрутиниб входит в схемы лечения опухолевых заболеваний крови, в том числе, как препарат первой линии.

Ибрутиниб является мощным низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы Брутона. По результатам исследований острой токсичности у мышей при пероральном введении максимальная несмертельная доза составляла 2000 мг/кг. У крыс, получавших препарат перорально, максимальная несмертельная доза составляла 400 мг/кг у самок и 1000 мг/кг у самцов. Исследования продолжительностью до 13 недель проводились на крысах SD и гончих собаках. Желудочно-кишечная токсичность наблюдалась во всех исследованиях токсичности повторных доз с клиническими коррелятами аномальных выделений у обоих видов. Воспаление желудочно-кишечного тракта, изъязвление и/или кровотечение наблюдались у крыс и собак. Лимфоидное истощение наблюдалось в селезенке, тимусе, лимфатических узлах и пейеровых бляшках у крыс и собак, получавших ≥ 60 мг/кг/день. Воспаление, некроз и атрофия плоского эпителия кожи наблюдались у крыс, получавших ибрутиниб в дозе ≥ 150 мг/кг/сут (относительная экспозиция ≥ 20). Эти эффекты были минимальными по степени тяжести и обычно исчезали после периода восстановления.

Цитоплазматическая вакуолизация в гипофизе чаще наблюдалась у самцов крыс, получавших 30-300 мг/кг/день в течение 13 недель (относительное воздействие ≥ 2,6). Частота уменьшилась после шестинедельного выздоровления, а тяжесть осталась минимальной.

Не выявлено генотоксического или канцерогенного потенциала ибрутиниба. Отмечен тератогенный эффект и влияние на фертильность.

В клинической практике ибрутиниб применяется для лечения мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны, хронической реакции «трансплантат против хозяина». Проводилось несколько многоцентровых рандомизированных исследований, подтвердивших эффективность препарата по указанным показаниям.

RESONATE™ (PCYC-1112) - многоцентровое, международное, рандомизированное исследование по использованию ибрутиниба в качестве монотерапии (перорально) по сравнению с офатумумабом (внутривенно) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой (n=391). Результаты исследования показали, что в течение 9,4 месяцев, монотерапия имбрутинибом существенно улучшила медиану выживаемости без прогрессирования, общую выживаемость и частоту общего ответа в данной группе сложно излечимых пациентов.

Исследование HELIOS — это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное многоцентровое исследование 3 фазы, проводимое в 21 стране, в ходе которого оценивали безопасность и эффективность препарата «ибрутиниб» в сочетании с BR (ритуксимаб) у 578 пациентов с рецидивирующим или рефракторным ХЛЛ/ЛМЛ, которые получили ранее, как минимум, один курс терапии.  
За период последующего наблюдения продолжительностью 17 месяцев выживаемость без прогрессирования, по оценке ННК, была более длительной при применении препарата «ибрутиниб» + BR по сравнению с плацебо + BR (медиана не была достигнута по сравнению с 13,3 месяцами: ОР: 0,203, ДИ 95%: 0,150-0,276, P<0,0001).

Исследование iNNOVATE - это многоцентровое открытое субисследование у взрослых в возрасте 18 лет и старше с подтвержденной макроглобулинемией Вальденстрема, рефрактерной к ритуксимабу и требующей лечения. Пациенты получали пероральный ибрутиниб в дозе 420 мг 1 раз в сутки до прогрессирования или неприемлемой токсичности. При медиане наблюдения 18,1 месяца (межквартальный интервал 17,5–18,9) доля пациентов с общим ответом составила 28 [90%] из 31 (22 [71%] пациентов имели большой ответ), расчетная 18-месячная выживаемость без прогрессирования составила 86% (95% ДИ 66–94), а расчетная 18-месячная общая выживаемость составила 97% (95% ДИ 79–100). Медиана гемоглобина на исходном уровне 10,3 г/дл (межквартильный интервал 9,3–11,7) увеличилась до 11,4 г/дл (10,9–12,4) после 4 недель лечения ибрутинибом и достигла 12,7 г/дл. dL (11,8–13,4) на 49-й неделе. О клинически значимом улучшении по сравнению с исходным уровнем по шкале FACT-An, шкале подшкалы анемии и EQ-5D-5L сообщалось во время всех визитов после исходного уровня.

В многоцентровом открытом нерандомизированном исследовании II фазы PCYC-1121 (NCT01980628) оценивали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛМЗ. Результаты исследования II фазы PCYC-1121 применения ибрутиниба у ранее леченных пациентов с ЛМЗ продемонстрировали эффективность и безопасность монотерапии ибрутинибом у пациентов со всеми подтипами ЛМЗ (экстранодальной лимфомой лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, нодальной и ЛМЗ селезенки).

В фазе 1b / 2 открытого исследования (PCYC-1129) с участием 42 пациентов с хронической реакцией “трансплант против хозина”, которые были стероидозависимыми или рефрактерными, была продемонстрирована активность и безопасность ибрутиниба, однократного ежедневного ингибитора тирозинкиназы Брутона. После медианы наблюдения в 26 месяцев (до 36,7 месяцев) наилучшая общая частота ответа во всей пролеченной популяции составила 69% (29 из 42), при этом 13 пациентов (31%) достигли полного ответа, а 16 пациентов (38%) - частичного ответа.

Ибрутиниб при пероральном применении в дозе 420 мг 1 раз в сутки имел приемлемый профиль переносимости при монотерапии или в комбинации с бендамустином плюс ритуксимаб у пациентов с ранее нелеченым или рецидивирующим/рефрактерным лейкозом или лимфомой.

В объединенном анализе исследований III фаз и 1 несравнительного исследования у пациентов с ХЛЛ/ЛМЛ (n = 1278) нежелательные реакции, которые возникали наиболее часто (частота ≥20%) при применении схем ибрутиниба (n = 668), включали гематологические (нейтропения, тромбоцитопения, анемия, кровоподтеки, кровотечение) и негематологические (диарея, мышечно-скелетная боль, тошнота, сыпь, утомляемость, пирексия) явления. Терапия ибрутинибом была прекращена у 4-10% пациентов из-за побочных реакций (включая нейтропению, сыпь, кровотечение, пневмонию и ФП), и около 6% пациентов уменьшили дозу препарата из-за побочных реакций.

DT-IBR, капсулы, 140 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату ибрутиниба - Имбрувика (МНН: Ибрутиниб), капсулы, 140 мг (производитель: Каталент СТС ЛЛС, США/ Силаг АГ, Швейцария; владелец РУ: ООО «Джонсон & Джонсон», Россия). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего и вспомогательных веществ, дозировке и форме выпуска препарату Имбрувика®, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации.