

ИМБРУВИКА

ОПЫТ НА БЛАГО ПАЦИЕНТА

имбрувика
(ибрутиниб) капсулы



Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Janssen-Cilag

СИМПТОМЫ ХЛЛ^{1,2}:

	ХЛЛ
Субстрат опухоли	Клональные малые В-лимфоциты
Клональные В-клетки (в мкл крови)	≥ 5000
Основная масса опухолевых лимфоцитов сосредоточена	Костный мозг, кровь
Лимфоаденопатия и/или спленомегалия	Есть

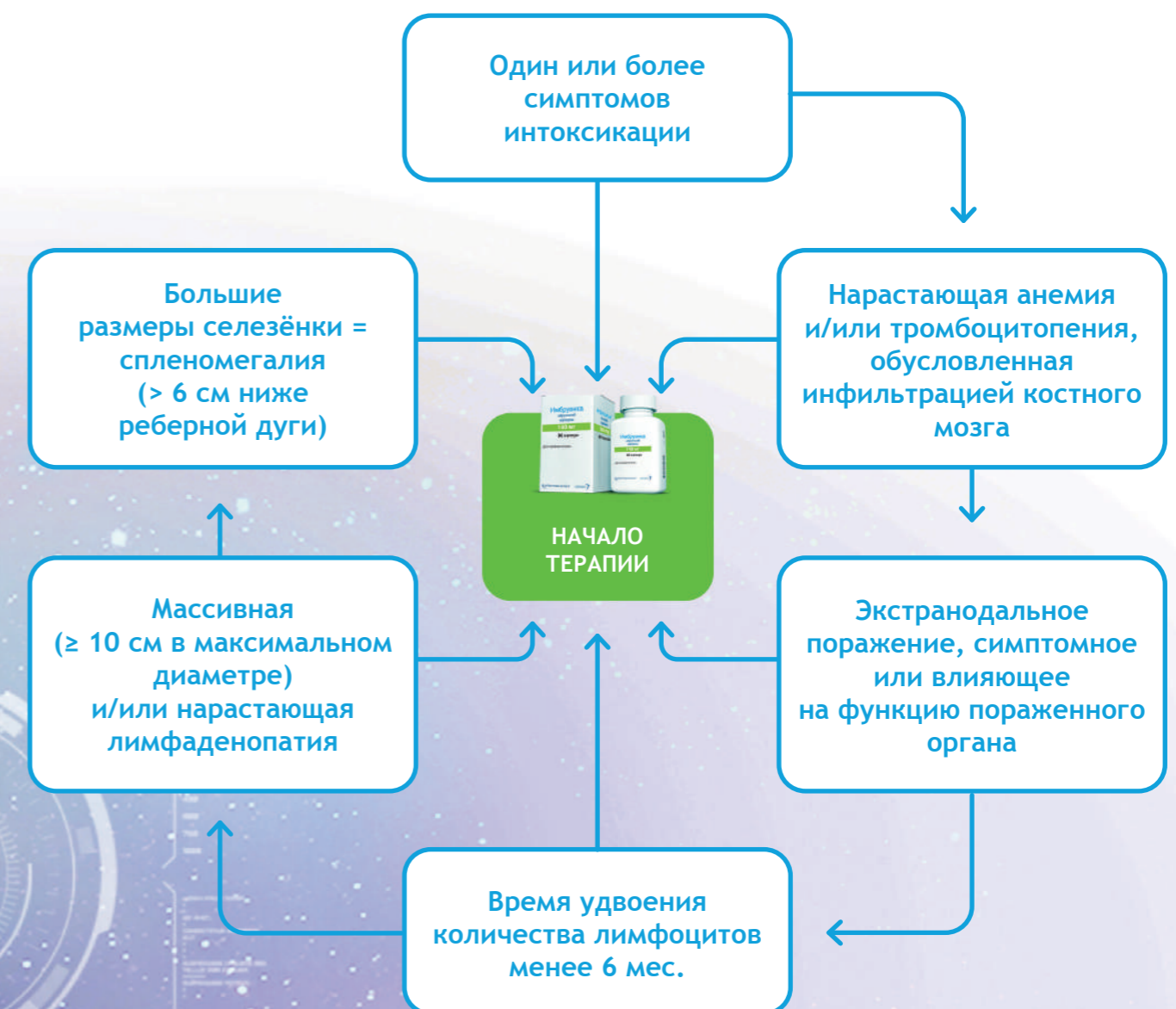
ОБНОВЛЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ IWCLL ПО ЛЕЧЕНИЮ ХЛЛ^{1,2}:

	Общая практика	Клинические исследования
Стадия 0 по Rai	Не показано*	Предмет исследования
Стадия A по Binet	Не показано*	Предмет исследования
Стадия B по Binet или стадия I/II по Rai	Возможно*	Возможно*
Стадия C по Binet или стадия III/IV по Rai	Показано	Показано
Активный/прогрессирующий ХЛЛ	Показано	Показано
Отсутствие активного/прогрессирующего ХЛЛ	Не показано	Предмет исследования

* Лечение показано, если заболевание активно

ПОКАЗАНИЯ К НАЧАЛУ ТЕРАПИИ ХЛЛ³

- Потеря веса > 10% массы тела за 6 мес. (если пациент не принимал меры к похуданию)
- Слабость (общее состояние по ECOG ≥ 2, нетрудоспособность)
- Субфебрильная лихорадка в течение ≥ 2 недель без признаков инфекции
- Ночные поты, сохраняющиеся более месяца, без признаков инфекции



ВОЗЬМИТЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОД СВОЙ КОНТРОЛЬ^{5,6}

Долгосрочная выживаемость для пациентов
с В-клеточными заболеваниями крови⁷⁻¹⁰:

ХЛЛ

Наблюдение до **8 лет** у пациентов с ХЛЛ⁷

Медиана ОВ составила 92 мес. у пациентов с Р/Р ХЛЛ и не была достигнута у ранее не леченных пациентов при наблюдении до 8 лет в исследованиях PCYC-1102/1103 (медиана наблюдения 87 мес.)⁷

МВ

Наблюдение до **5 лет** у пациентов с МВ⁸

Пятилетняя ОВ составила 87%.
Медиана времени на терапии составила 47 мес.⁸

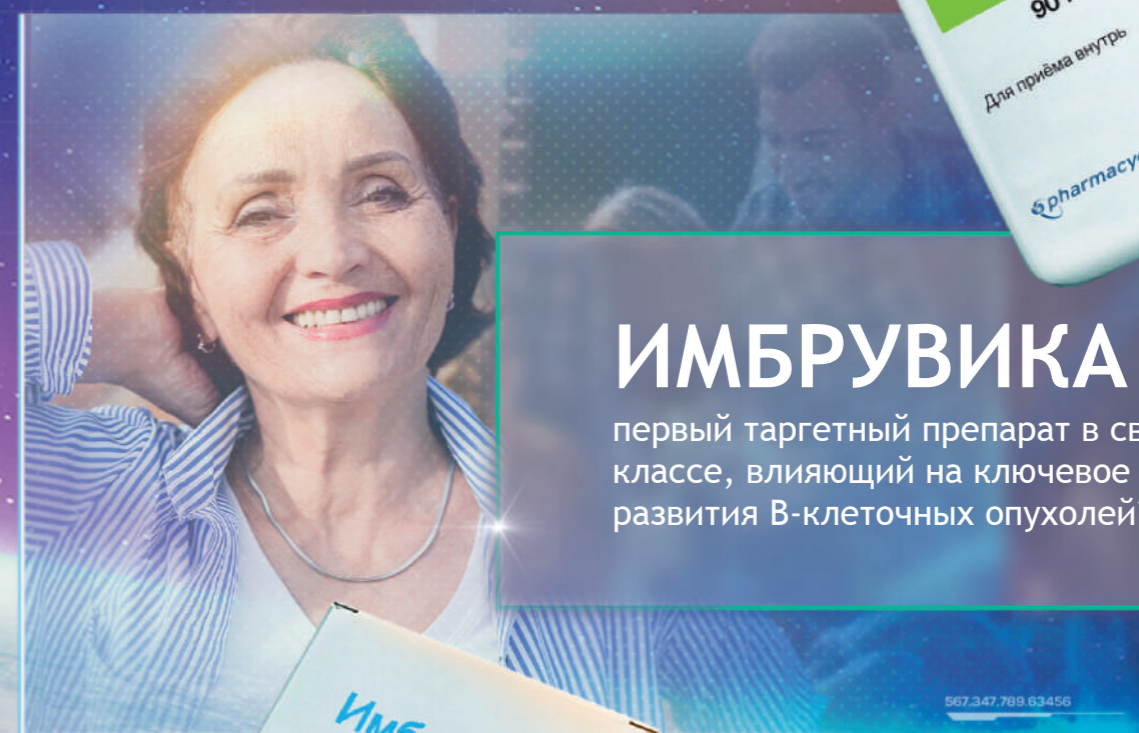
МКЛ

Наблюдение до **7,5 лет** у пациентов с МКЛ после первого рецидива¹⁰

Медиана ОВ составила 61,6 мес. (36,0-НО) у пациентов с 1 предшествующей линией терапии в обобщенном анализе (продленное наблюдение 41 мес.)¹⁰

Более **195000 пациентов** получили терапию препаратом **Имбрувика** по всему миру¹¹

НЕ ИДИТЕ НА РИСК



ИМБРУВИКА

первый таргетный препарат в своем классе, влияющий на ключевое звено развития В-клеточных опухолей¹²



ИМБРУВИКА ПОКАЗАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ⁴:



- ✓ Взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом/лимфомой из малых лимфоцитов
- ✓ Взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема
- ✓ Пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии
- ✓ Взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой
- ✓ Для лечения пациентов с хронической реакцией «трансплантат против хозяина», которые получили, по крайней мере, один курс системной терапии

НЕ ИДИТЕ НА РИСК

Имбрувика - превосходство с первой линии терапии ХЛЛ^{5,13-16}



Имбрувика обеспечивает беспрецедентную и долгосрочную эффективность терапии у пациентов первой линии независимо от мутационного статуса IGHV^{5,13-16}



Безопасность
Доказанная долгосрочная переносимость, при этом частота возникновения НЯ уменьшается с течением времени⁵



Руководства
Включена в Российские и международные руководства^{35,36}



Удобство
Один раз в сутки в одно и то же время⁴



РЕКОМЕНДАЦИИ iwCCL

по проведению тестирований до начала терапии¹⁷

Виды тестирования	Рутинная практика	Клинические исследования
Оценка цитогенетических поломок (FISH: del(13q), del(11q), del(17p), add(12) в лимфоцитах периферической крови	Всегда	Всегда
Мутация TP53	Всегда	Всегда
Мутационный статус IGHV	Всегда	Всегда

IGHV-СТАТУС

входит в международный прогностический индекс для пациентов с ХЛЛ³

Параметр	«—» Значение	ОР	Баллы
TP53 (17p)	Делеция/мутация	4,2	4
Статус IGHV-генов	Без мутаций	2,6	2
B2-M, мг/л	>3,5	2,0	2
Стадия	B/C или Rai I-IV	1,6	1
Возраст	>65 лет	1,7	1
возможные значения шкалы			0–10

В международных клинических рекомендациях обозначена

ЗНАЧИМОСТЬ МУТАЦИОННОГО СТАТУСА IGHV-ГЕНОВ^{2,3,18,19}

NCCN

«информативен как прогностический и/или фактор, определяющий выбор терапии»

ESMO

«желательно проводить тест до начала терапии»

iwCCL

«тест всегда должен проводиться для определения прогноза пациента»

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«рекомендуется проводить при наличии возможности»

ПАЦИЕНТ С НЕМУТИРОВАННЫМ СТАТУСОМ IGHV



Немутированный статус (uIGHV), отсутствие делеции 17p



Общее состояние: ECOG 0-1, Гипертензия



Персональные характеристики: Активная, в хорошей физической форме. Замужем, 2 взрослых детей. Свободно перемещается, может добраться до лечебного учреждения. Опасается побочных явлений химиотерапии.

ИМБРУВИКА

обеспечивает беспрецедентную и долгосрочную эффективность терапии у пациентов первой линии независимо от мутационного статуса IGHV

 Исследование Resonate-2^{5,13}

ВБП —
70% в течение
5 лет

Общая выживаемость
83% в течение
5 лет

 Исследование ECOG1912¹⁴

при медиане наблюдения 33 мес. **ВБП - 89%** независимо от мутационного статуса

 Исследование ILLUMINATE¹⁶

НА **75%** ↓ риск прогрессии или смерти IR-Obi vs Clb-Obi

~ 60%

ПАЦИЕНТОВ С ХЛЛ ИМЕЮТ НЕМУТИРОВАННЫЙ СТАТУС IGHV (uIGHV)-ГЕНОВ^{18,20-23}

- ✓ Более высокая экспрессия CD38 или ZAP70
- ✓ Более высокий риск генетических поломок, таких как del(11q) или del(17p)



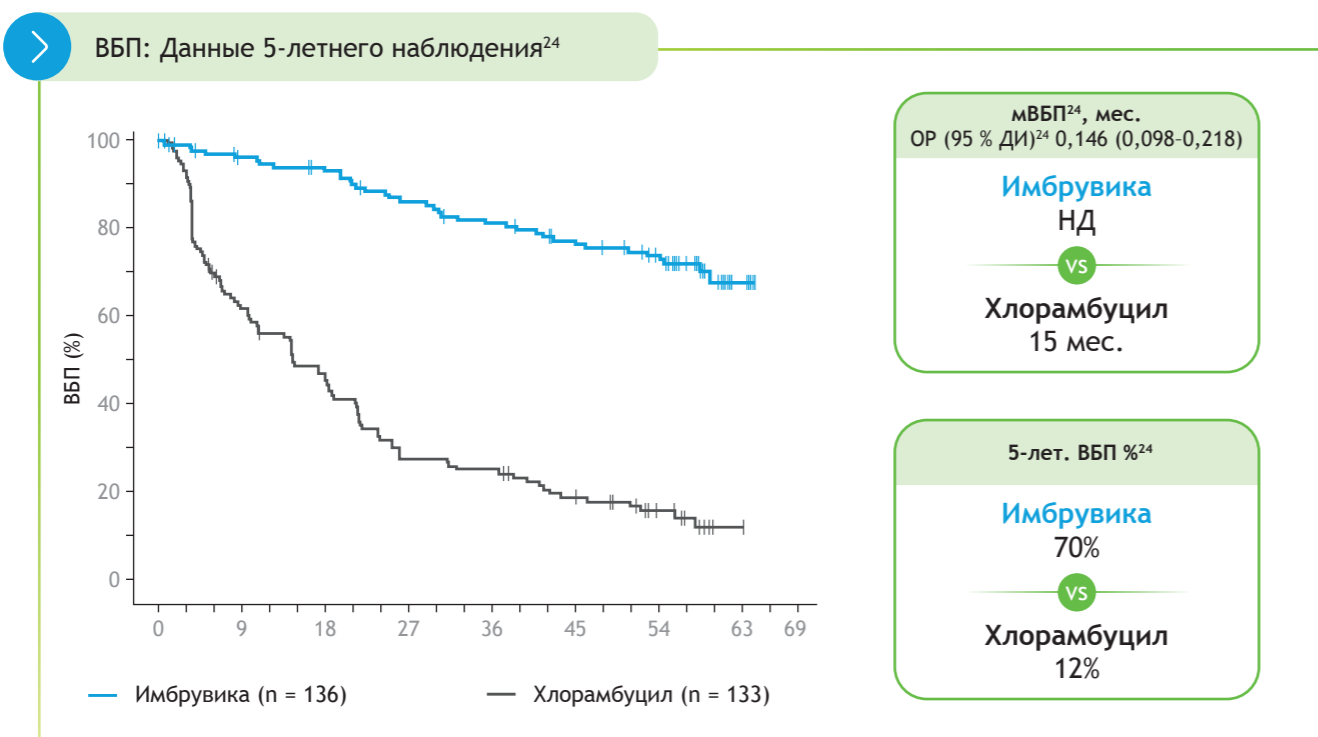
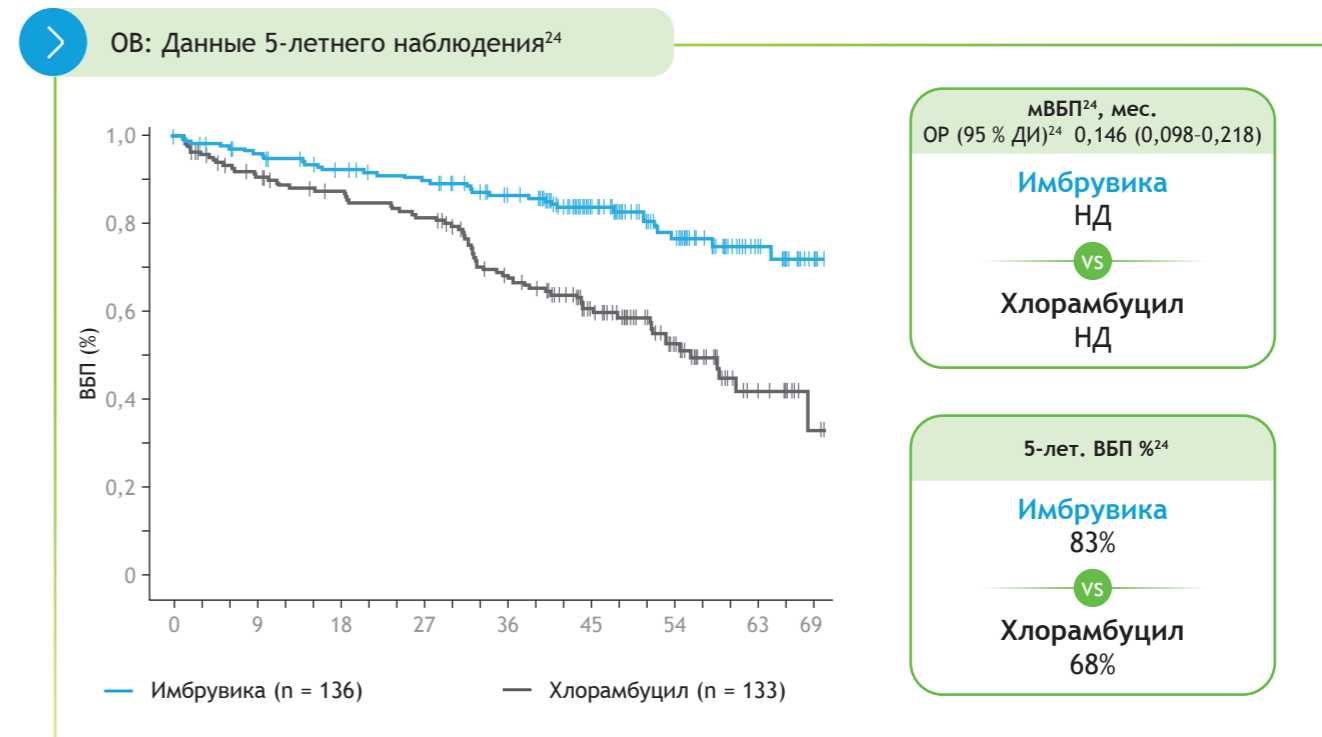
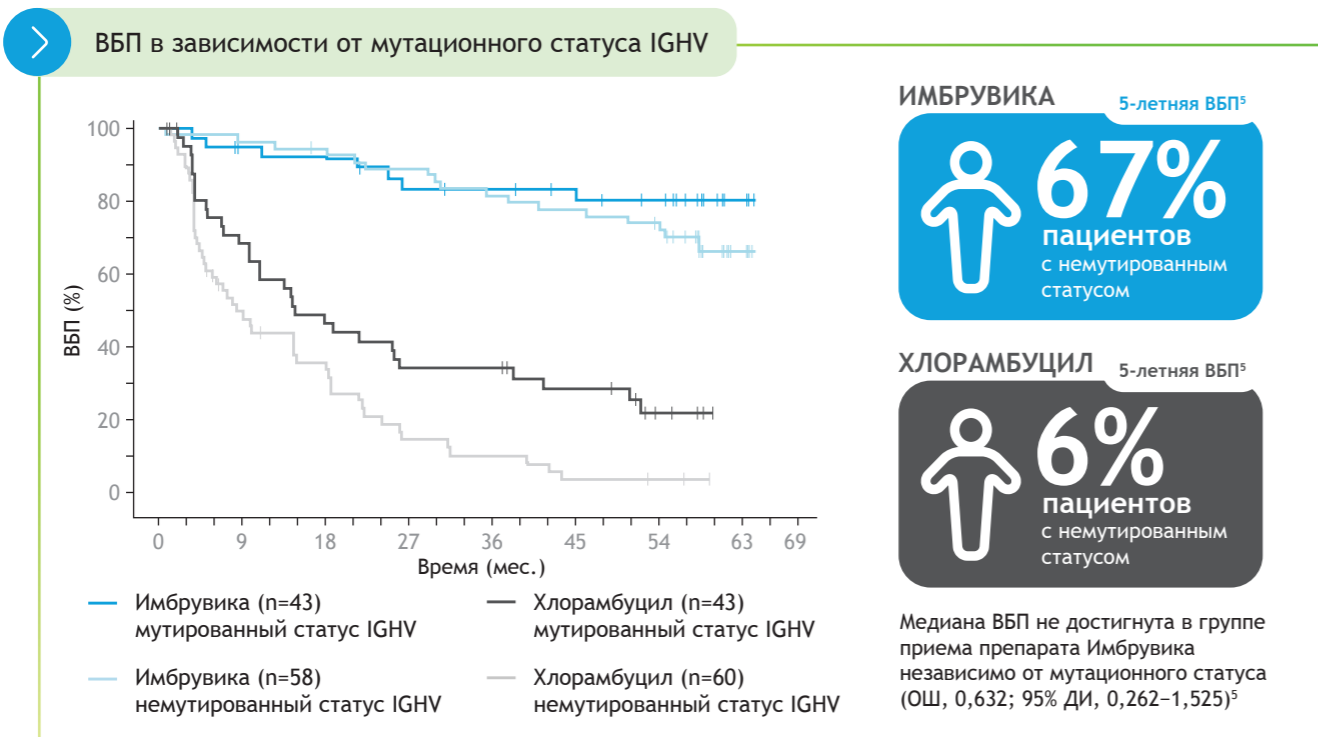
Немутированный статус IGHV ассоциирован с неблагоприятным прогнозом выживаемости у пациентов, получающих ИХТ

ИМБРУВИКА

обеспечивает беспрецедентную и долгосрочную эффективность терапии у пациентов первой линии независимо от мутационного статуса IGHV^{5,13}

ИМБРУВИКА

обеспечивает беспрецедентную и долгосрочную эффективность терапии у пациентов первой линии независимо от мутационного статуса IGHV^{5,13}



ИССЛЕДОВАНИЕ RESONATE-2^{5,13}



Рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы по оценке безопасности и эффективности терапии Имбрувика по сравнению с хлорамбуцилом



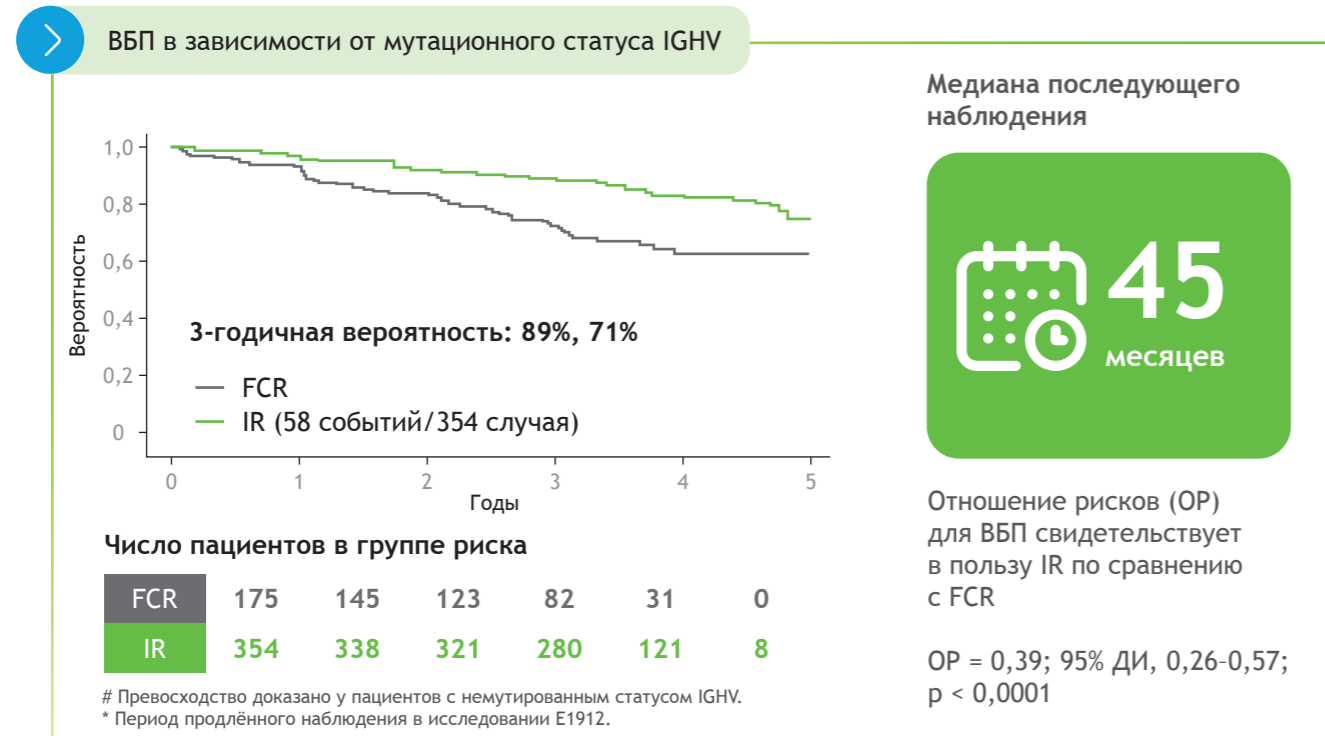
Пациенты с ХЛЛ 65 лет и старше, ранее не получавшие лечение (n=269)



Данные продленного 5-летнего наблюдения

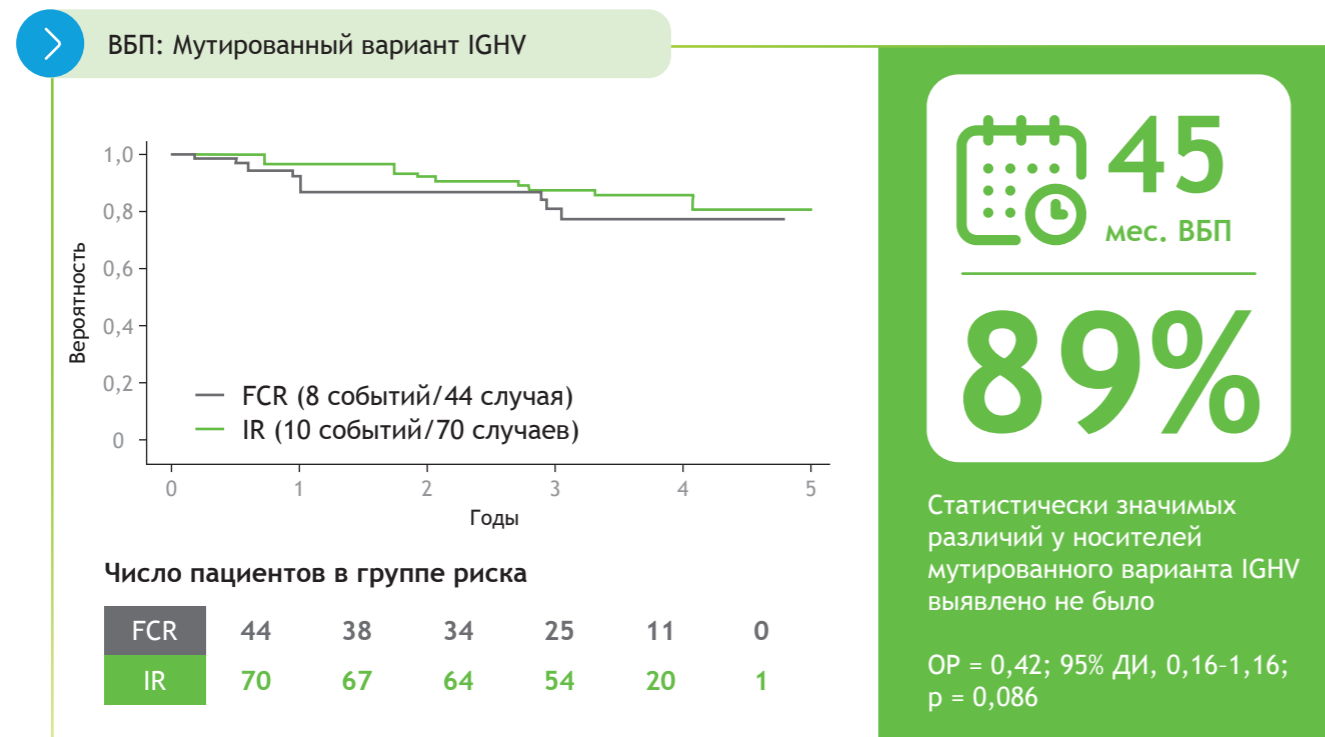
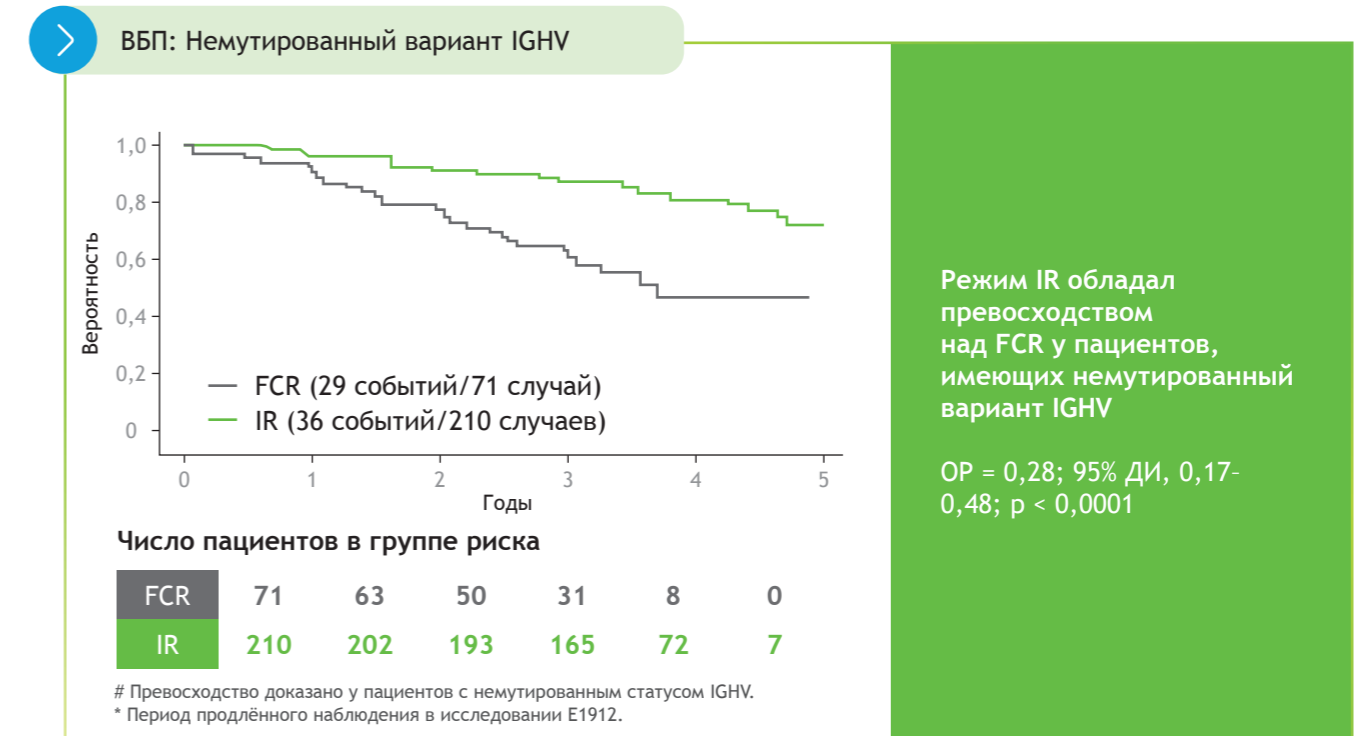
КОМБИНАЦИЯ ИБРУТИНИБ + РИТУКСИМАБ

Обеспечивает долгосрочную эффективность независимо от мутационного статуса IGHV^{#14,15}



КОМБИНАЦИЯ ИБРУТИНИБ + РИТУКСИМАБ

Обеспечивает долгосрочную эффективность независимо от мутационного статуса IGHV^{#14,15}



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ECOG1912:

IR vs FCR у молодых пациентов (≤ 70 лет) в первой линии терапии ХЛЛ^{14,15}

529 пациентов

Цикл: 28 дней

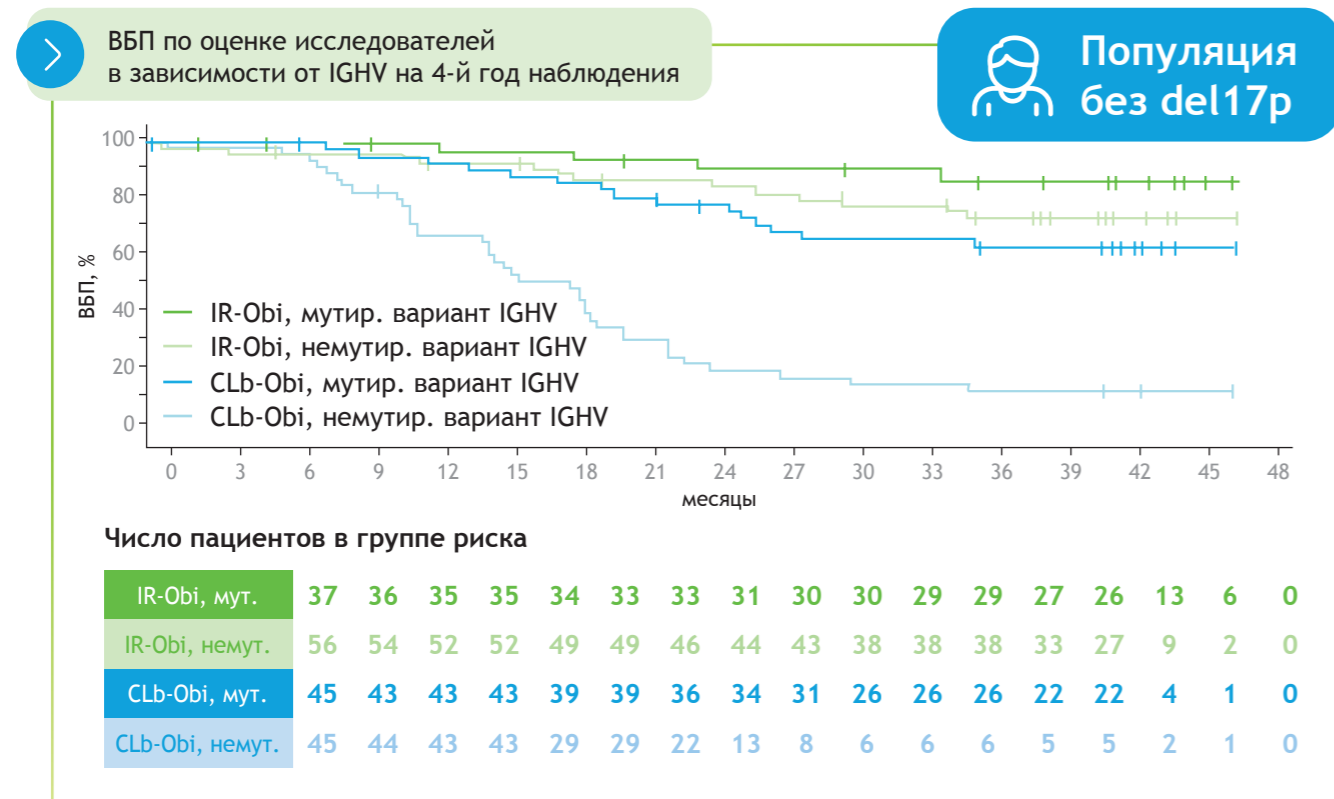
Первичная конечная точка: ВБП
Вторичная конечная точка: ОВ

- Критерии включения:
- Возраст ≤ 70 лет
 - Ранее не леченные пациенты с ХЛЛ, требующие назначения терапии
 - Пациенты с del17p не включались в исследование



КОМБИНАЦИЯ ИБРУТИНИБ + ОБИНУТУЗУМАБ

обеспечивает лучшие показатели эффективности терапии у пациентов с ХЛЛ независимо от мутационного статуса IGHV*¹⁶



* В сравнении с комбинацией CLb-Obi.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ ILLUMINATE (PCYC 1130)¹⁶

219 пациентов

Критерии включения:

- Ранее не леченный ХЛЛ/ЛМЛ
- Возраст ≥ 65 лет или в случае < 65, если: статус по CIRS > 6 баллов или CrCl < 70 мл/мин, или мутации del17p или P53

Стратификация:

- Статус по ECOG 0-1 vs 2
- del17p или del11q (отсутствие 17p) по сравнению с пациентами без делеции (ни 17p, ни 11q)

РАНДОМИЗАЦИЯ 1:1

Ибрутиниб (n=113)
420 мг 1 р/сут (постоянно)
Обинутузумаб 1000 мг
в/в день 1, 8 и 15
(6 циклов)

Хлорамбуцил (n=116)
0,5 мг/кг в день 1 и 15
Обинутузумаб
в день 1, 8 и 15 (6 циклов)

После подтверждения ПЗ по оценке НОК пациенты могут быть переведены на монотерапию ибрутинибом

ИМБРУВИКА

дарите защиту и качество жизни пожилым пациентам с ХЛЛ



Имбрувика обеспечивает беспрецедентную и долгосрочную эффективность терапии у пожилых пациентов первой линии терапии^{5,13-16}



Безопасность
Доказанная долгосрочная переносимость, при этом частота возникновения НЯ уменьшается с течением времени⁵



Руководства
Включена в Российские и международные руководства^{35,36}

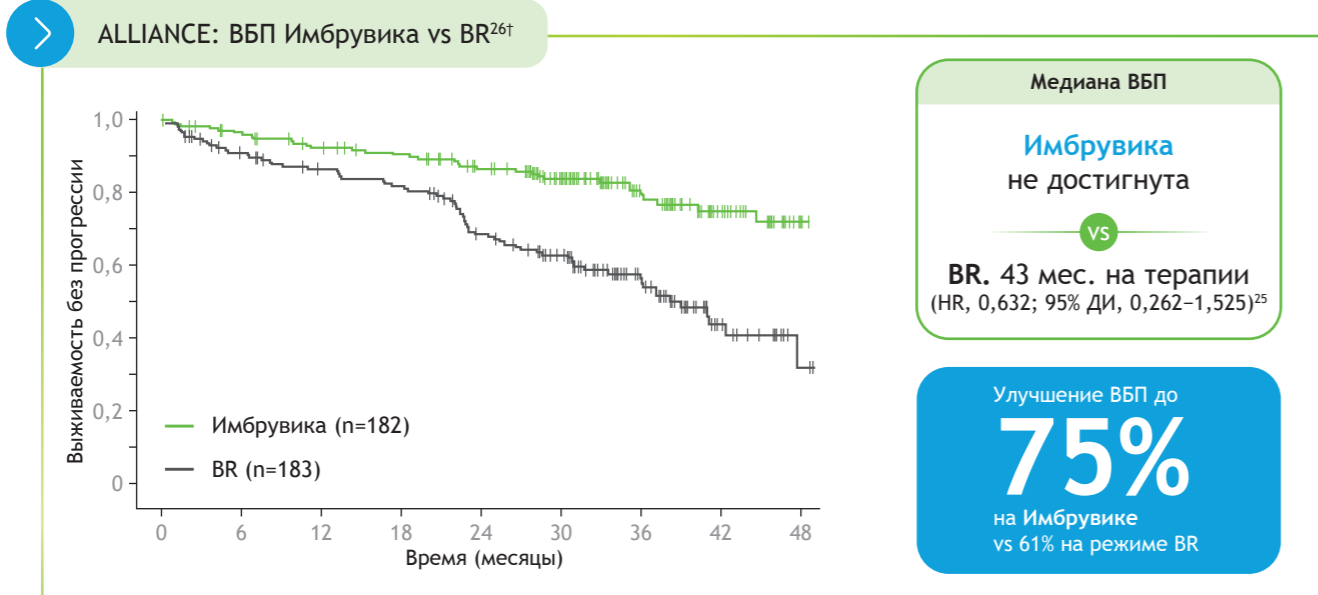


Удобство
Один раз в сутки в одно и то же время⁴



ИМБРУВИКА ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЛУЧШУЮ ВБП

у ранее не леченных пациентов
в сравнении с режимом BR*25



* В дополнительном рукаве исследования ALLIANCE пациенты получали лечение комбинацией ибрутиниба с ритуксимабом.
† Медиана наблюдения - 38 месяцев.

ПОЖИЛОЙ И/ИЛИ КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ

с мутированным статусом
IGHV с отсутствием
делеции 17p



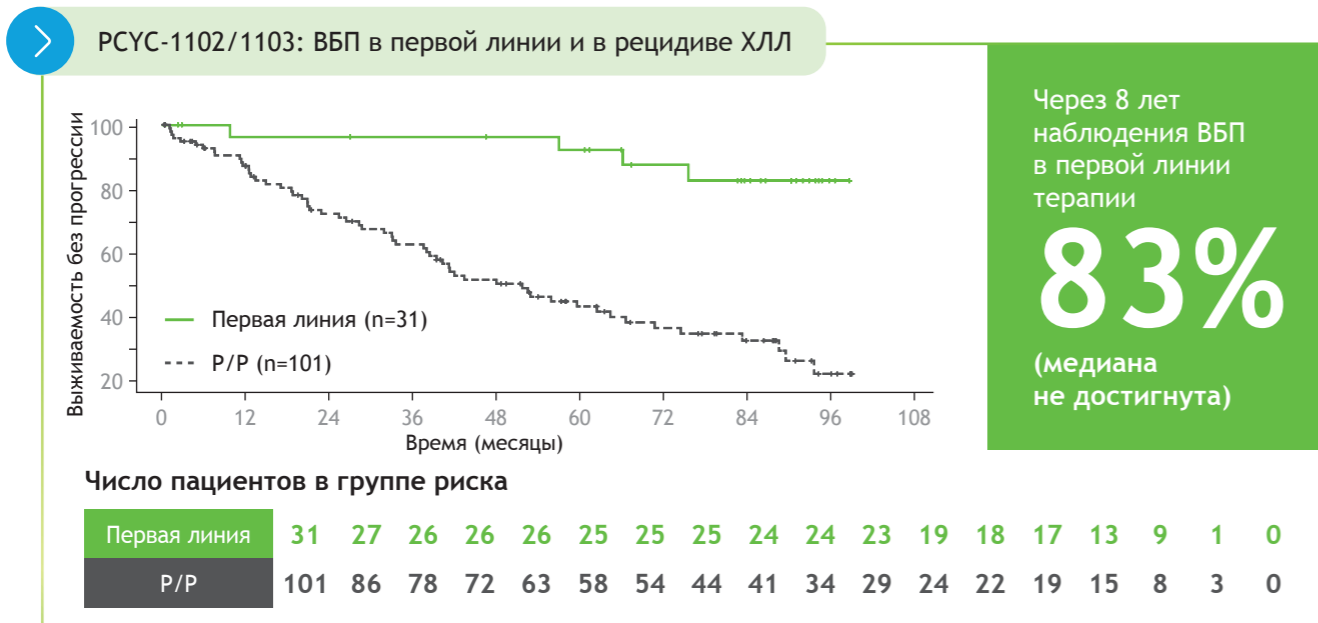
Статус заболевания:
мутированный статус IGHV, отсутствие делеции 17p

Общее состояние: ECOG >2
Сопутствующие заболевания:
астма, печеночная недостаточность, диабет, гипертензия

Персональные характеристики:
Ограниченная физическая активность. Женат, детей нет. Живет в пригороде. Неохотно посещает врача. Ограничен в знаниях о своем заболевании и потенциальных опциях терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ САМОГО ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ИСТОРИИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ХЛЛ:

Имбрувика обеспечивает беспрецедентную
и долгосрочную эффективность терапии*7



* Малое количество пациентов (39/132) получали терапию Имбрувикой в дозе 840 мг один раз в день.
† Медиана наблюдения составляла 67 месяцев.

ИМБРУВИКА

обеспечивает беспрецедентную и долгосрочную
эффективность терапии у пожилых пациентов
первой линии терапии^{5,13,16,25,27}

Исследование Alliance²⁵

Улучшение ВБП до **75%** на Имбрувике vs 61% на режиме BR

Исследование PCYC-1102/1103²⁷

Через 8 лет наблюдения ВБП **83%** в первой линии терапии

Общая выживаемость: **84%** пациентов при назначении в первой линии живы

Исследование iLLUMINATE¹⁶

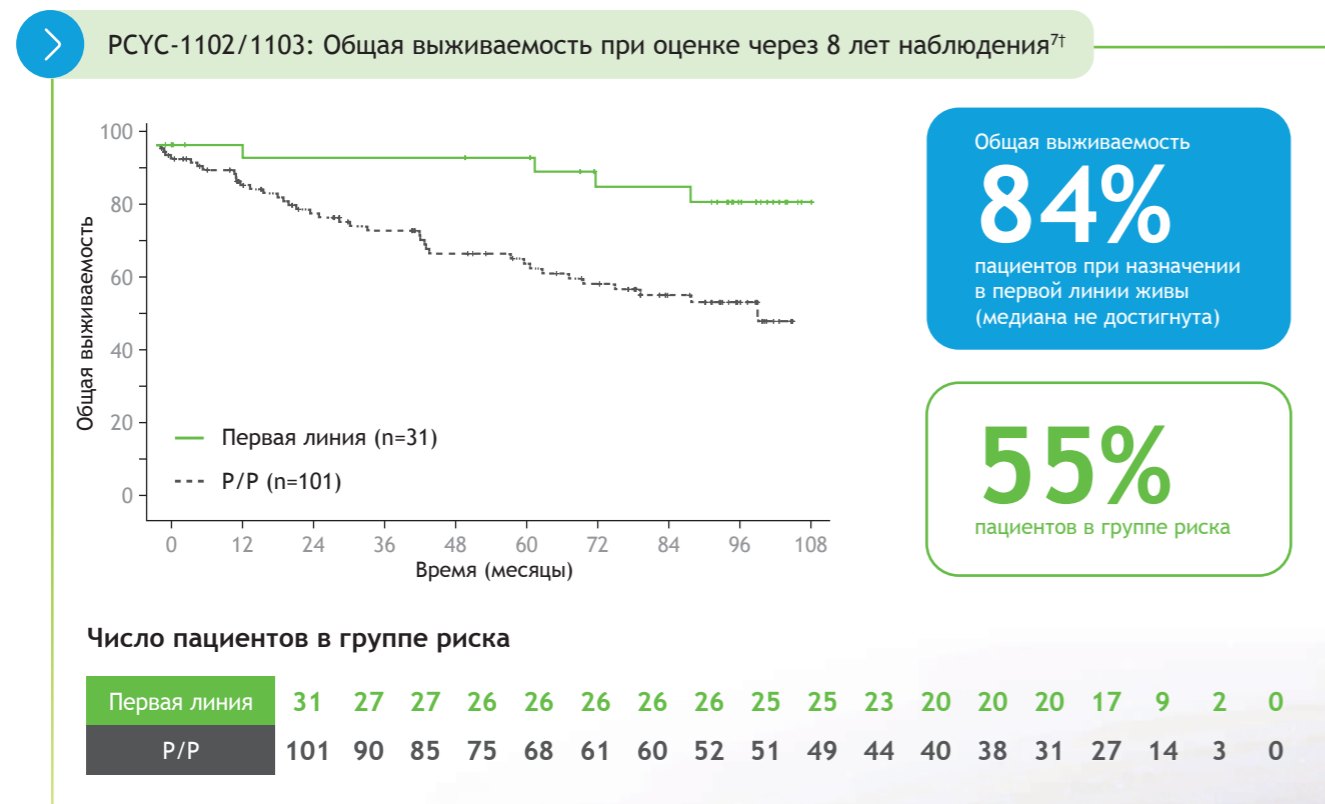
на **75%↓** риск прогрессии или смерти IR-Obi vs Clb-Obi

Исследование RESONATE-2^{5,13}

ВБП в течение 5 лет: **70%**

РЕЗУЛЬТАТЫ САМОГО ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХЛЛ:

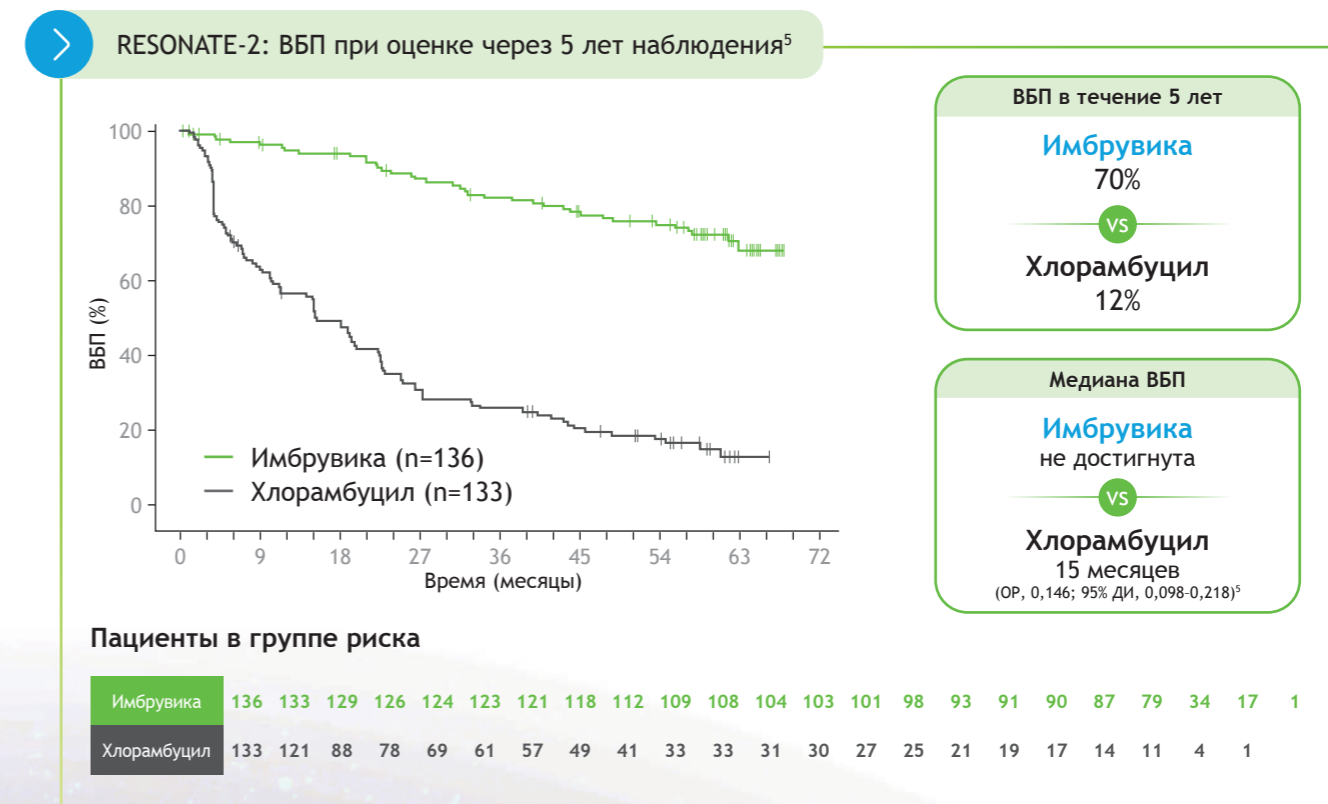
Имбрувика обеспечивает беспрецедентную и долгосрочную эффективность терапии^{7*}



* Малое количество пациентов (39/132) получали терапию Имбрувикой в дозе 840 мг один раз в день.
† Медиана наблюдения составляла 67 месяцев.

НАЗНАЧЕНИЕ ПРЕПАРАТА ИМБРУВИКА

в первой линии обеспечивает долгосрочную выживаемость без прогрессии^{*5,13}



* В сравнении с хлорамбуцилом. † Медиана наблюдения - 60 месяцев.

ИССЛЕДОВАНИЕ PCYC-1102/1103



Долгосрочное наблюдение за открытым многоцентровым исследованием Имбрувики I/IIb фазы в монорежиме



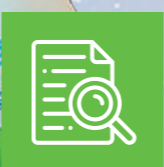
Ранее не леченные пациенты ХЛЛ/ЛМЛ⁷ (n=31)



Рецидивирующие/резистентные пациенты ХЛЛ/ЛМЛ⁷ (n=101)



ИССЛЕДОВАНИЕ RESONATE-2



Рандомизированное открытое многоцентровое исследование III фазы по оценке безопасности и эффективности терапии Имбрувикой по сравнению с хлорамбуцилом^{5,13}



Пациенты с ХЛЛ 65 лет и старше, ранее не получавшие лечение (n=269)



Данные продленного 5-летнего наблюдения

ОБЕСПЕЧЬТЕ ЗАЩИТУ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОЖИЛЫМ ПАЦИЕНТАМ С ХЛЛ



ИМБРУВИКА

первый таргетный препарат в своем классе, влияющий на ключевое звено развития В-клеточных опухолей¹

ПАЦИЕНТ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННОЙ МАКРОГЛОБУЛИНИЕЙ ВАЛЬДЕНСТРЕМА



Заболевание:

- Впервые диагностированная макроглобулинемия Вальденстрема



Персональные характеристики:

- На пенсии, не работает.
- Помогает старшей дочери с внуками.
- Ездит летом на дачу.

ИМБРУВИКА ПРИЗНАНА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МАКРОГЛОБУЛИНИЕЙ ВАЛЬДЕНСТРЕМА³¹

Рекомендации ESMO 2018 поддерживают назначение Имбрувики при МВ:

1-я линия

В качестве варианта лечения для пациентов с ранее не леченной симптоматической макроглобулинемией Вальденстрема и наличием сопутствующих заболеваний

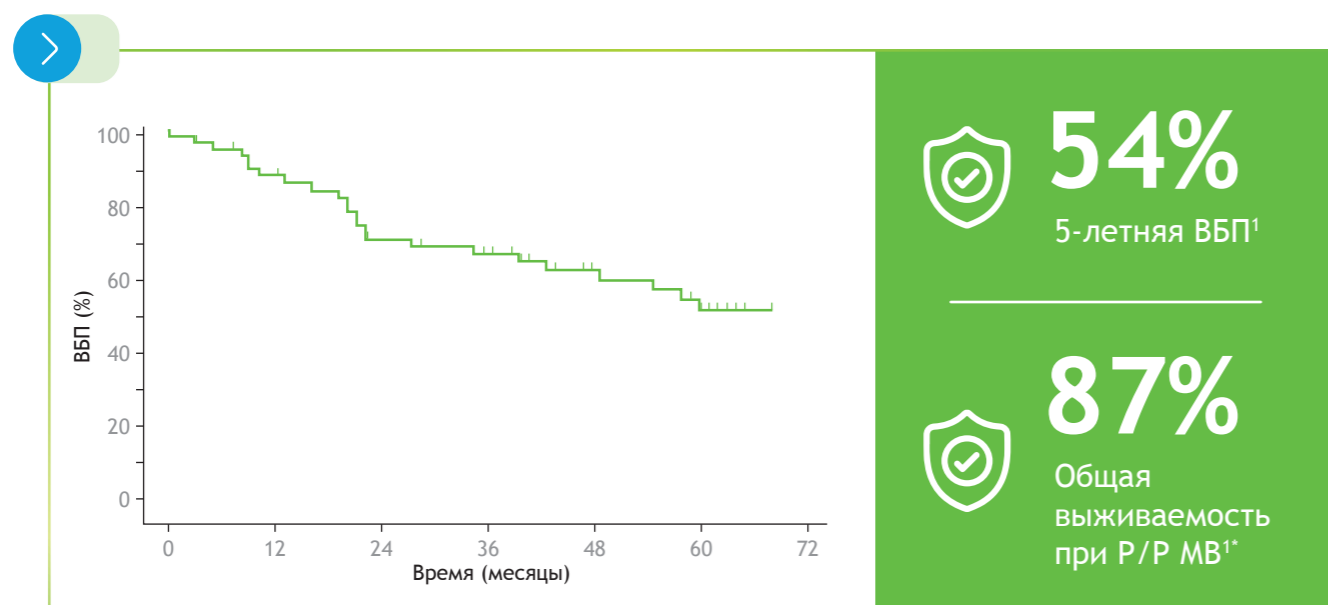
P/P

Для всех симптоматических пациентов с рецидивирующей макроглобулинемией Вальденстрема, включая ранний рецидив после терапии ритуксимабом (<12 месяцев)



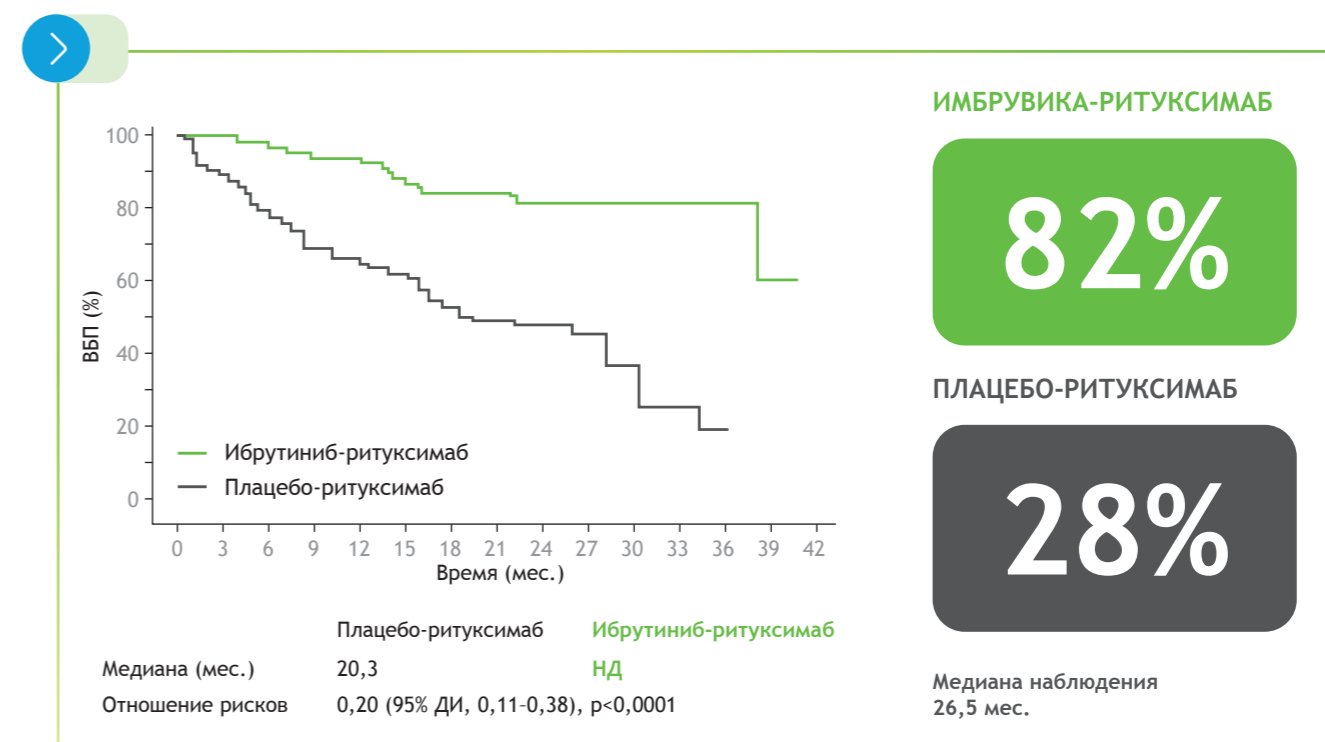
ИМБРУВИКА

обеспечивает долгосрочную выживаемость без прогрессии пациентам с МВ⁸



ИМБРУВИКА + РИТУКСИМАБ

обеспечивает лучшую ВБП у пациентов в первой линии терапии МВ⁸



ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ⁸

ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА: выживаемость без прогрессирования по оценке независимого комитета.

ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ: частота ответа, долговременное гематологическое улучшение, общая выживаемость, безопасность.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

- Подтвержденный диагноз МВ (N=150)
- Сывороточный IgM >0,5 г/дл
- Чувствительность к ритуксимабу
- Отсутствие рефрактерности к терапии на основе ритуксимаба
- Пациенты, не получавшие лечение в течение 12 месяцев

РАНДОМИЗАЦИЯ 1:1. СТРАТИФИКАЦИЯ

- IPSSWM (международная шкала оценки симптомов МВ: низкая оценка в сравнении с промежуточной и в сравнении с высокой).
- Количество предшествующих курсов лечения (0 в сравнении с 1-2 и с ≥3).
- Статус ECOG (0-1 в сравнении с 2).

ЛЕЧЕНИЕ А: ИБРУТИНИБ-РИТУКСИМАБ

Ибрутиниб внутрь 420 мг один раз в день, до прогрессии заболевания.

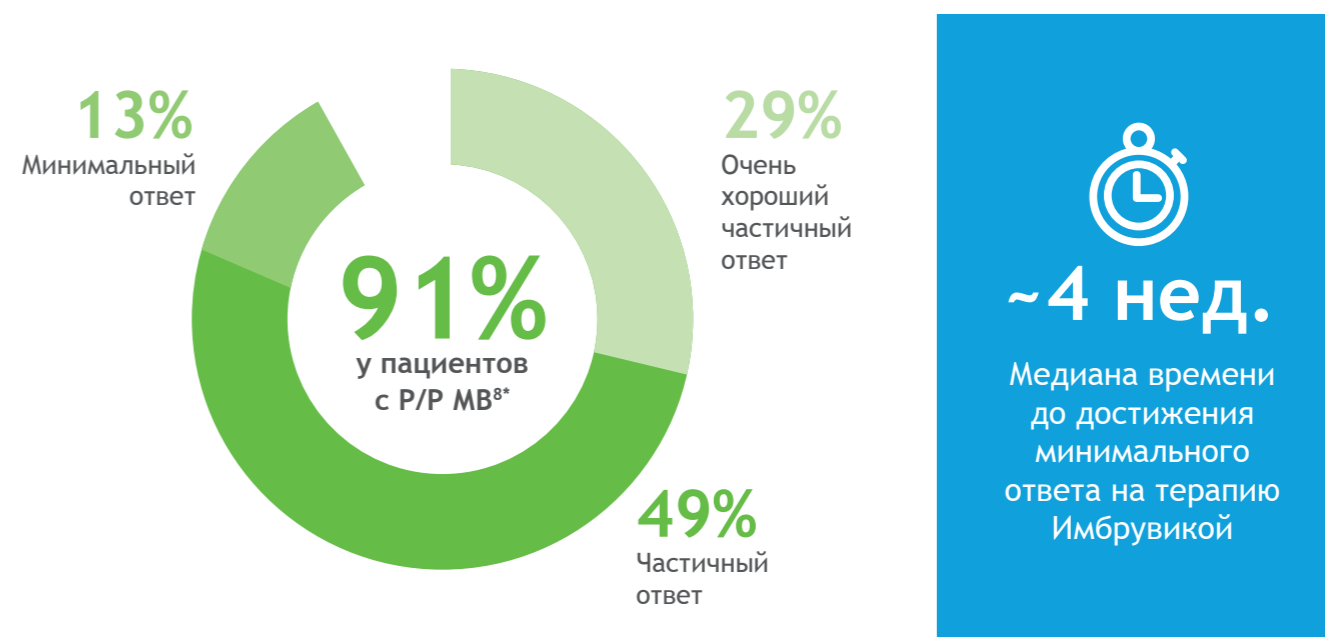
Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в каждый 1-й день в неделю 1-4 и 17-20.

ЛЕЧЕНИЕ В: ПЛАЦЕБО-РИТУКСИМАБ

Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно в каждый 1-й день в неделю 1-4 и 17-20.

ИМБРУВИКА

обеспечивает быстрый и длительный ответ у пациентов с МВ^{8,30}



ПАЦИЕНТ С Р/Р МАНТИЙНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ



Статус заболевания:
Мантийноклеточная лимфома. Недавно перенёс пневмонию, которая требовала лечения в стационаре



Общее состояние:
ECOG 0-1. Заболевание подтверждено анализом костного мозга



Персональные характеристики:
Малоподвижный образ жизни, гиподинамия. Переживает о негативном влиянии терапии на качество жизни

ИМБРУВИКА

обладает наибольшей эффективностью в терапии рецидивов МКЛ*^{3,33}



ВРАЧ

- ✓ Рекомендована начиная с первого рецидива заболевания^{3,4}
- ✓ Хороший профиль безопасности и переносимости
- ✓ Имбрувика показана для лечения ХЛЛ, МВ и рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомы и ЛМЗ⁴
- ✓ Включена в Российские клинические рекомендации по лечению МКЛ начиная со второй линии терапии³

ПАЦИЕНТ



560 мг (4 капсулы)
Всего 1 раз в сутки каждый день⁴



* Среди зарегистрированных в РФ таргетных препаратов.

ИМБРУВИКА В РЕЦИДИВЕ МКЛ



Для лечения рецидивов мантийноклеточной лимфомы стандарт терапии отсутствует

Эффективность используемых многокомпонентных схем невысока, а токсичность — значительная^{3,32}



Имбрувика зарегистрирована для терапии взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой⁴



Имбрувика обладает наибольшей эффективностью в терапии рецидивов МКЛ среди зарегистрированных в РФ таргетных препаратов и рекомендована начиная с первого рецидива заболевания³



Назначая Имбрувику, вы можете предложить своим пациентам с Р/Р МКЛ

ОВ > 5 лет

при беспрецедентной продолжительности наблюдения более 7,5 лет

ПОЛОЖИТЕСЬ НА САМЫЙ
продолжительный опыт в истории таргетных препаратов для лечения Р/Р МКЛ^{10,34}

Медиана ОВ
61,6 мес.
(36,0-NE)
при назначении в первом рецидиве

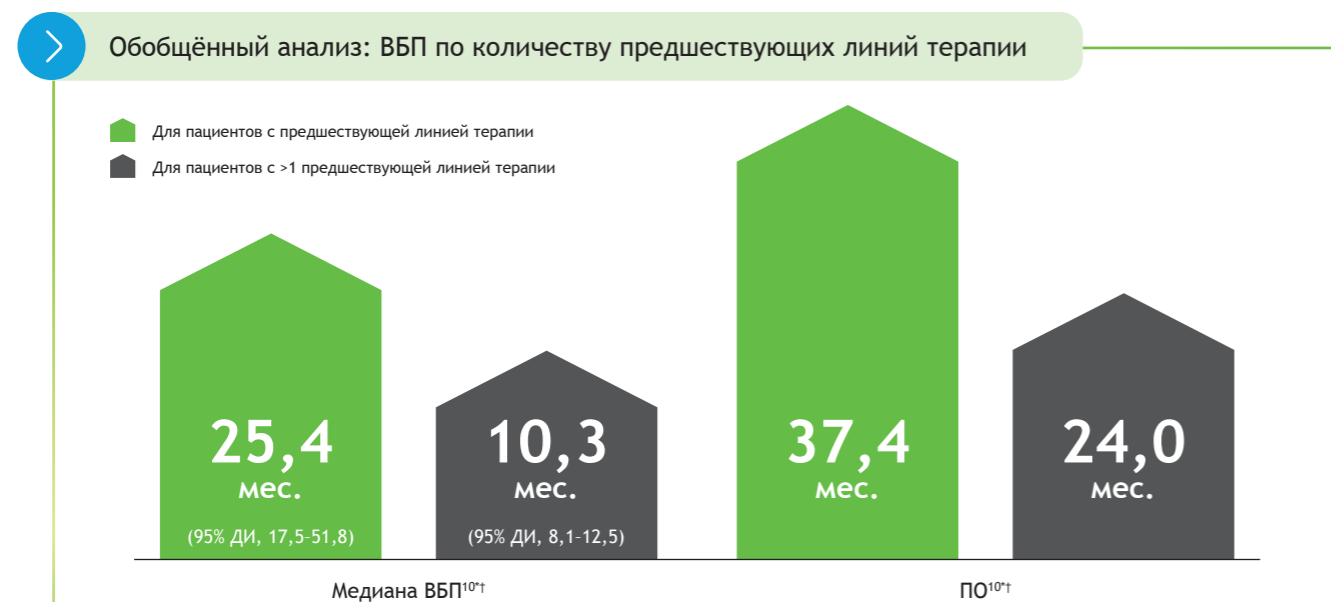
vs
22,5 мес.
(16,2-26,7)
при назначении в более позднем рецидиве

Медиана наблюдения
41 мес.
(0,2-92,4) у пациентов с 1-й линией предшествующей терапии

vs
Медиана ОВ в общей популяции
26,7 мес.
(95% ДИ, 22,5-38,4)
Медиана числа предшествующих линий терапии²: (диапазон 1-9)¹⁰

НАЗНАЧАЯ ИМБРУВИКУ В ПЕРВОМ РЕЦИДИВЕ,

вы получаете возможность лучше контролировать заболевание¹⁰



* Медиана наблюдения - 41 месяц. Медиана ОВ для всей популяции - 26,7 мес. (95% ДИ, 9,8-16,6)
 † Медиана количества линий предшествующей терапии - 2 (разброс от 1 до 9).

ОБОБЩЕННЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

наблюдения за пациентами с Р/Р МКЛ до 7,5 лет:

Оценка долгосрочных исходов терапии ибрутинибом в сравнении с предшествующим режимом терапии (PCYC-1104, RAY, SPARK, CAN3001)

Цель: представить обновленные результаты обобщенного анализа с включением 15 месяцев дополнительного наблюдения и оценкой исходов терапии ибрутинибом в сравнении с предшествующими линиями терапии

Критерии отбора:
Пациенты, включенные в исследования SPARK (MCL2001), RAY (MCL3001), PCYC-1104

Ибрутиниб
560 мг внутрь 1 р/сут до ПЗ или развития проявлений неприемлемой токсичности

Основные конечные точки по оценке исследователя:

- ВБП
- Ответ опухоли на терапию*

* Пациенты, получившие пользу от лечения к концу исследования, могли быть включены в открытое долгосрочное продлённое исследование CAN3001.

ЕСОГ 1912: БЕЗОПАСНОСТЬ

НЯ 3-5-й степени, %	Ибрутиниб+R (n = 352)	FCR (n = 158)	P
Все ≥ 3 НЯ	58,5	72,1	0,004
Нейтропения	22,7	43,7	< 0,001
Анемия	2,6	12,0	< 0,001
Тромбоцитопения	2,9	13,9	< 0,001
Инфекции	5,4	8,2	0,24
Фебрильная нейтропения	2,3	15,8	< 0,001
Фибрилляция предсердий	2,9	0,0	0,04
Кровотечения	1,1	0,0	0,32
Артериальная гипертензия	7,4	1,9	0,01
Диарея	2,6	0,6	0,19

В группе ибрутиниб + ритуксимаб по сравнению с FCR¹⁴

- Выше частота ФП, АГ (оба p < 0,05)
- Значительно ниже частота миелосупрессии, любых инфекций, фебрильной нейтропении (все p ≤ 0,004)

RESONATE-2:

На фоне терапии Имбрувикой большинство НЯ были 1-2-й степени тяжести и уменьшались со временем⁵

Прекращение терапии и редукция дозы Имбрувики по причине НЯ

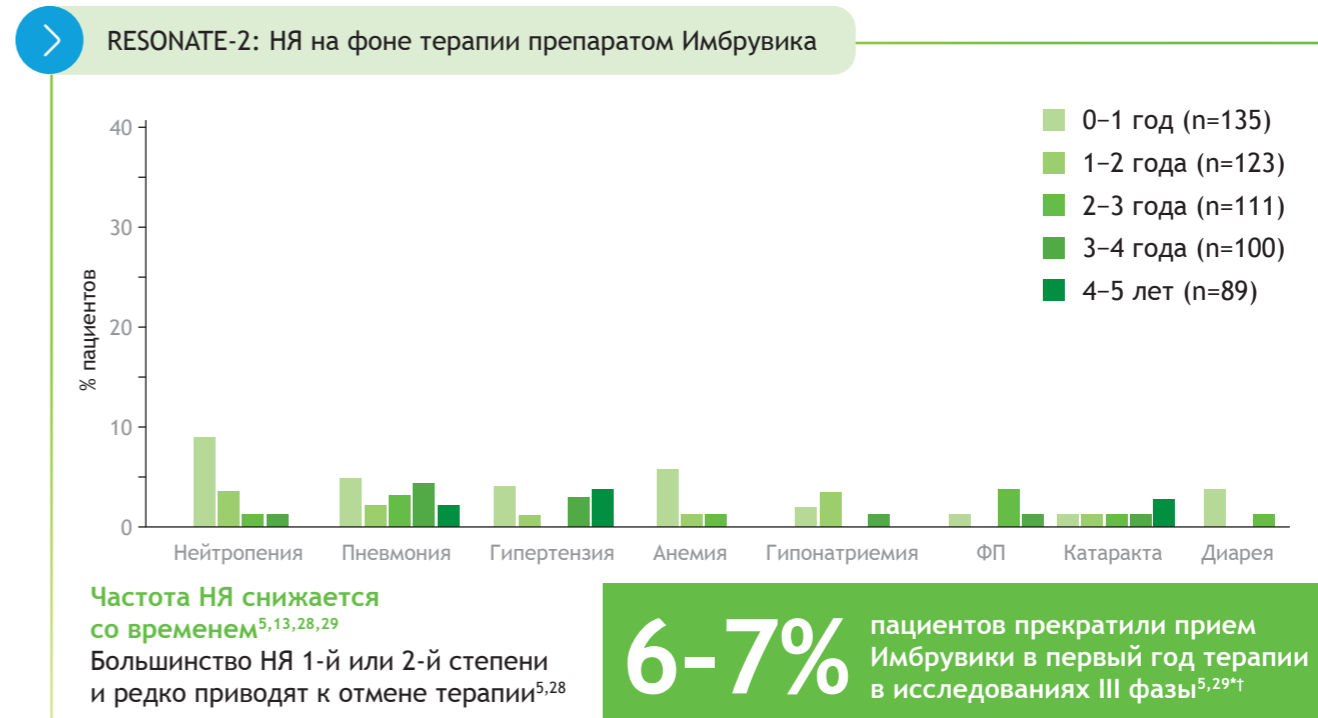
События, %	0-1 год	1-2 год	2-3 года	3-4 года	4-5 лет
Прекращение терапии	7	6	5	6	1
Редукция дозы	9	8	6	5	7

Причина прекращения терапии	N	%
Всего терапия прекращена	56	41
Нежелательные явления	29	21
Прогрессия заболевания	8*	6
Смерть	8	6
Отзыв согласия пациента	7	5
Решение исследователя	4	3

Накопленный большой опыт терапии препаратом Имбрувика позволил разработать подходы к управлению НЯ и снижению риска их возникновения⁵

ИМБРУВИКА

демонстрирует хорошую долгосрочную переносимость у пациентов первой линии терапии ХЛЛ^{5,13,28,29}



Имбрувика, как правило, характеризовалась хорошей переносимостью



В течение длительного периода наблюдения новые сигналы, связанные с безопасностью, отсутствовали (частота некоторых нежелательных явлений со временем снижалась)



По завершении 5-летнего периода наблюдения более половины (58%) пациентов продолжали лечение ибрутинибом

КОРРЕКЦИЯ ДОЗЫ

Терапию препаратом Имбрувика следует прекратить при появлении новых либо при ухудшении уже имеющих эпизодов негематологической токсичности ≥ 3 -й степени, нейтропении ≥ 3 -й степени, сопровождаемой инфекцией или повышенной температурой, или гематологической токсичности 4-й степени выраженности⁴.



При снижении степени выраженности симптомов токсичности до 1-й степени или полного их исчезновения прием препарата Имбрувика можно восстановить в начальной дозе.



При повторном развитии токсичности необходимо снизить суточную дозу на 1 капсулу (140 мг/сутки). При необходимости можно рассмотреть возможность повторного снижения дозы ещё на 140 мг.



При сохранении указанных видов токсичности или их повторном проявлении после двукратного снижения дозы необходимо прекратить приём препарата Имбрувика.

Эпизод токсичности	МКЛ/ЛМЗ: модификация дозы после восстановления исходного значения	ХЛЛ/МВ: модификация дозы после восстановления исходного значения
Первый	Возобновить в дозе 560 мг (4 капсулы) в сутки	Возобновить в дозе 420 мг (3 капсулы) в сутки
Второй	Возобновить в дозе 420 мг (3 капсулы) в сутки	Возобновить в дозе 280 мг (2 капсулы) в сутки
Третий	Возобновить в дозе 280 мг (2 капсулы) в сутки	Возобновить в дозе 140 мг (1 капсула) в сутки
Четвертый	Прекратить прием ИМБРУВИКИ	

Препараты, способные повышать концентрацию ибрутиниба в плазме⁴

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A

Например:

- кетоконазол
- итраконазол
- позаконазол
- кларитромицин
- телитромицин
- нефазодон

- хлорамфеникол
- индинавир
- нелфинавир
- саквинавир
- ритонавир
- кобицистат

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A

Например:

- вориконазол
- флуконазол
- эритромицин
- ципрофлоксацин
- атазанавир
- дилтиазем
- верапамил

- иматиниб
- кризотиниб
- ампренавир
- апрепитант
- фосампренавир
- амиодарон
- дронедазон

Комбинация ритонавир/дарунавир

Уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг или временно приостановить лечение (на срок не более 7 дней)

Уменьшить дозу ибрутиниба до 140 мг на время совместного применения с умеренным ингибитором изофермента CYP3A

Во время терапии ибрутинибом следует избегать употребления в пищу грейпфрутов и помаранцев (гибрид мандарина и помело), поскольку эти фрукты содержат умеренные ингибиторы изофермента CYP3A



Препараты, способные уменьшать концентрацию ибрутиниба в плазме

Мощные индукторы изофермента CYP3A

Например:

- карбамазепин
- рифампин
- фенитоин
- препараты, содержащие экстракт зверобоя (*Hypericum perforatum*)

Совместное применение с ибрутинибом противопоказано. Следует рассмотреть возможность использования альтернативных препаратов с меньшей индуцирующей активностью в отношении изофермента CYP3A

Препараты, концентрация которых в плазме может меняться под действием ибрутиниба

Препараты, являющиеся субстратами P-гликопротеина или BCRP (белка резистентности рака молочной железы)

Например:

- дигоксин
- метотрексат
- розувастатин

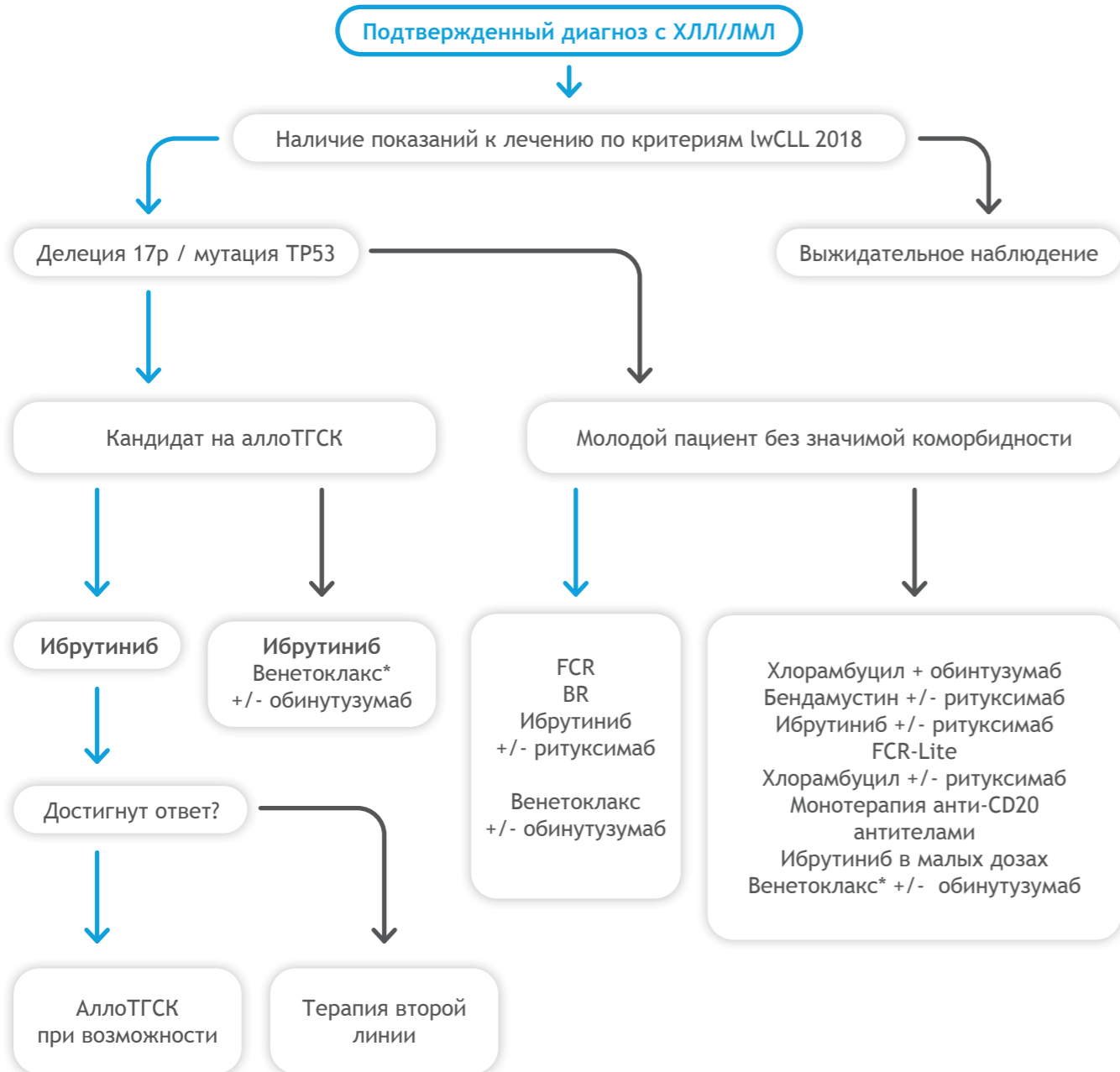
Препараты должны приниматься с интервалом не менее 6 часов до или после приема ибрутиниба

Противопоказано совместное применение ибрутиниба с варфарином, другими антагонистами витамина К, рыбьим жиром и препаратами витамина Е, грейпфрутовым соком



РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

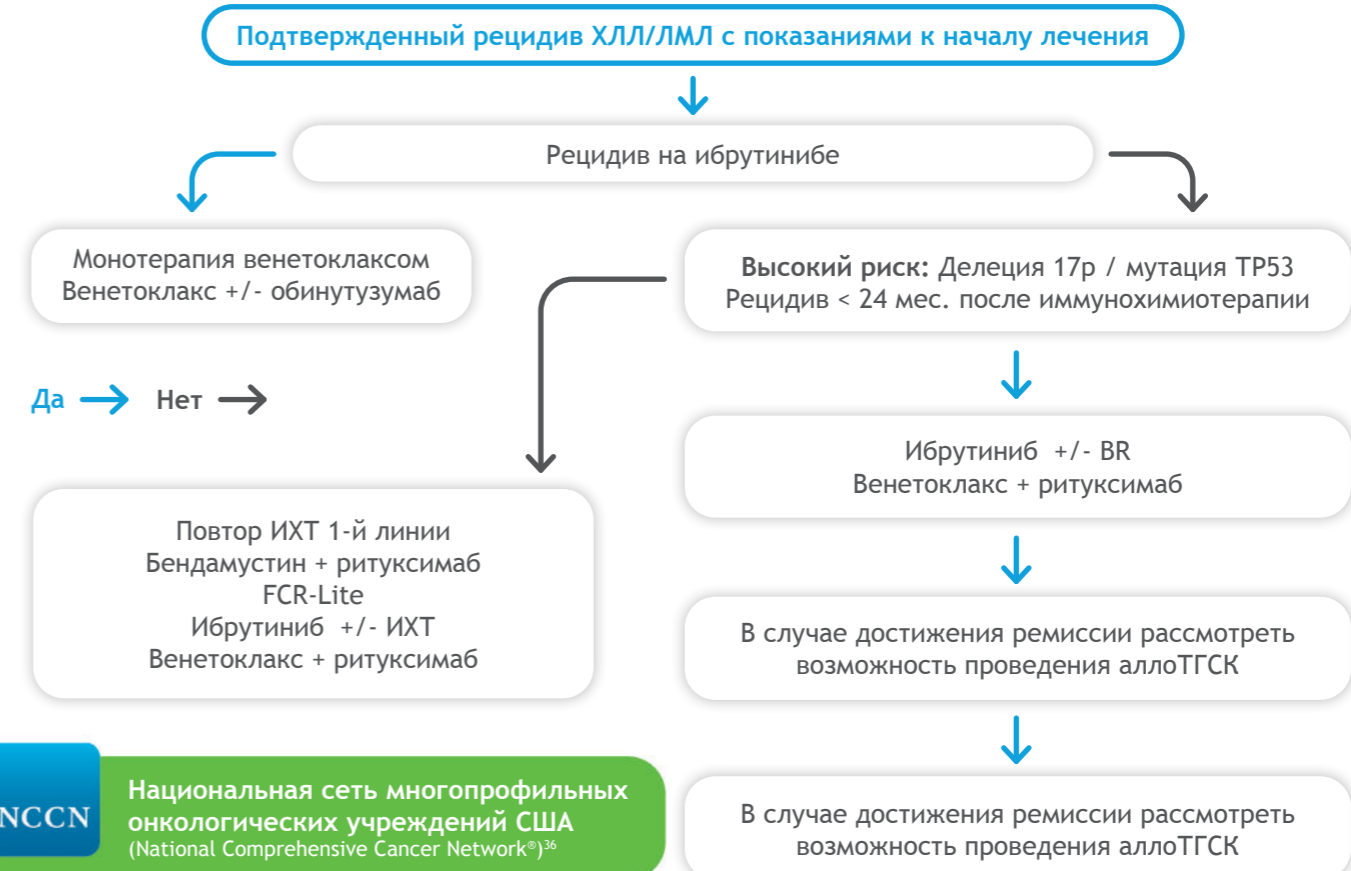
по выбору первой линии терапии пациента с ХЛЛ/ЛМЛ³⁵



Да → Нет →

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по выбору терапии пациента с прогрессией ХЛЛ/ЛМЛ³⁵



NCCN Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений США (National Comprehensive Cancer Network)³⁶

Рекомендуемые схемы лечения ХЛЛ/ЛМЛ без мутации del(17p)/TP53 (в алфавитном порядке по категориям)³⁶

Терапия первой линии

Ослабленный пациент со значимым сопутствующим заболеванием (непереносимость пуриновых аналогов)

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет и пациенты младшего возраста со значимыми сопутствующими заболеваниями (клиренс креатинина [CrCl] < 70 мл/мин)

Пациенты в возрасте < 65 лет со значимыми сопутствующими заболеваниями

Предпочтительные схемы

- Акалабрутиниб (категория 1*)
- Венетоклак + ритуксимаб (категория 1*)
- Дувелисиб**
- Ибрутиниб (категория 1*)
- Иделалисиб** + ритуксимаб

Предпочтительные схемы

- Акалабрутиниб (категория 1*)
- Венетоклак + ритуксимаб (категория 1*)
- Дувелисиб**
- Ибрутиниб (категория 1*)
- Иделалисиб* + ритуксимаб

ВРАЧ

Имбрувика показана для лечения ХЛЛ/ЛМЛ, МВ, Р/Р МКЛ, Р/Р ЛМЗ, хронической РТПХ⁴

Имбрувика обеспечивает беспрецедентную и долгосрочную эффективность терапии у пациентов первой линии независимо от мутационного статуса IGHV^{5,13-16}

Включена в российские и международные рекомендации^{19,35,36}

ПАЦИЕНТ

ХЛЛ, МВ, хРТПХ - 3 капсулы
МКЛ, ЛМЗ - 4 капсулы
Всего 1 раз в сутки каждый день⁴



ИМБРУВИКА

удобные схема приема для пациента
и выбор режима терапии для врача

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ESMO - European Society for Medical Oncology (Европейское онкологическое общество), IGHV - иммуноглобулин тяжелых цепей переменного вида, iwCLL - International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (Международная группа по изучению ХЛЛ), NCCN - National Comprehensive Cancer Network (Национальное общество по изучению онкологических заболеваний), АГ - артериальная гипертензия, аллоТГСК - аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ВБП - выживаемость без прогрессирования, ДИ - доверительный интервал, ИХТ - иммунохимиотерапия, ЛМЗ - лимфома мантийной зоны, ЛМЛ - лимфома из малых лимфоцитов, МВ - макроглобулинемия Вальденстрема, МКЛ - мантийноклеточная лимфома, НО - не оценивалось, НЯ - нежелательные явления, ОВ - общая выживаемость, ОР - отношение рисков, ОШ - отношение шансов, ПЗ - прогрессия заболевания, РТПХ - реакция «трансплантат против хозяина», Р/Р - рецидивирующая или рефрактерная форма заболевания, ФП - фибрилляция предсердий, ХЛЛ - хронический лимфоцитарный лейкоз, ВР - бендамустин + ритуксимаб, Clb-Obi - хлорамбуцил + обинутузамаб, FCR - флударабин + циклофосфамид + ритуксимаб, IR - ибрутиниб + ритуксимаб, IR-Obi - ибрутиниб + ритуксимаб + обинутузамаб, R - ритуксимаб.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Hallek M., et al. Blood. 2008 Jun 15; 111(12): 5446-56.
- Hallek M., et al. Blood. Pre-published on-line Mar 14, 2018; doi:10.1182/blood-2017-09-806398.
- Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под редакцией проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко, 2018 г.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имбрувика, ЛП-002811. Последнее обновление от 13.01.2020.
- Burger J.A., et al. 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 2019 [Epub ahead of print].
- Munir T., et al. Final analysis from RESONATE: up to 6 years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. Am. J. Hematol 2019. 94(12): 1353-1363.
- Byrd J.C., et al. Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase 1b/2 PCYC-1102 Study. Clin. Cancer Res. 2020 Mar 24 [Online ahead of print].
- Treon S., et al. Ibrutinib monotherapy produces long-term disease control in previously treated Waldenström's macroglobulinemia: final report of the pivotal trial. Oral presentation at the 15th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML); 18-22 June 2019; Lugano Switzerland. #135.
- Buske C., et al. Ibrutinib treatment in Waldenström's macroglobulinaemia: follow-up efficacy and safety from the iNOVATE™ study. Oral presentation at the 60th ASH Annual Meeting and Exposition; 1-4 December 2018; San Diego, CA, USA.
- Rule S., et al. Long-term outcomes with ibrutinib versus the prior regimen: a pooled analysis in relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (mcl) with up to 7.5 years of extended follow-up. Poster presented at the 61st ASH Annual Meeting & Exposition; 7-10 December 2019; Orange County Convention Center (OCCC), Orlando, FL, USA. #1538.
- Janssen Data on File. Ibrutinib - global number of cumulative patients treated with Ibrutinib since launch. April 2020.
- Davis M.S., et al. Future Oncol. 2014 May; 10(6): 957-67.
- Burger J.A., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N. Engl. J. Med. 2015; 373(25): 2425-2437.
- Shanafelt T., et al. ASH Congress 2018. Abstract LBA-4.
- Shanafelt T., Wang V., O'Brien S., et al. Ibrutinib and Rituximab Improves Progression Free and Overall Survival Relative to Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) in Younger Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Blood. 2018.
- Moreno C., et al. Poster presented at the XVIII International Workshop on CLL (iwCLL) Meeting; 20-23 September 2019; Edinburgh, United Kingdom.
- Hallek, et al. Blood. 2018; 131: 2745-60.
- Eichhorst B., et al. Ann. Oncol. 2015; 26(Suppl 5): v78-v84.
- ESMO Guidelines Committee. Available at: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Accessed May 2018.
- Zenz T. et al. Nature Reviews Cancer 2010; 10: 37-50.
- Fischer K., et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. Blood. 2016; 127(2): 208-215.
- Rosenquist R., et al. Leukemia. 2017; 31: 1477-1481.
- Krober A., et al. Blood. 2002; 100: 1410-1416.
- Tedeschi A. EHA 2019. Abstr S107. Five-year follow-up of patients receiving ibrutinib for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia.
- Woyach J.A., et al. N. Engl. J. Med. 2018; 379(26): 2517-2528.
- Woyach J.A., et al. N. Engl. J. Med. 2018; 379(26): 2517-2528. [Supplementary appendix].
- Byrd J.C., et al. Up to 7 Years of Follow-up of Single-Agent IBRUTINIB in the Phase 1b/2 PCYC-1102 Trial of First Line and Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (ASH 2018), Session 642, poster 3133.
- O'Brien S., et al. Safety Analysis of Four Randomized Controlled Studies of Ibrutinib in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. 2018; 18(10): 648-657.
- Munir T., et al. Final analysis from RESONATE: up to 6 years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma, American Am. J. Hematol. 2019; 94 (12): 1353-1363.
- Treon S.P., Tripsas C.K., Meid. K., et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. N. Engl. J. Med. 2015; 372(15): 1430-1440.
- Kastritis E., et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2018 Oct 1; 29 (Suppl 4): iv41-iv50.
- Dreyling M., et al. Newly Diagnosed and Relapsed Mantle Cell Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann. Oncol. 2017; 28 (Suppl 4): iv62-iv71.
- Rule S., et al. ASH 2017, Abstract 151.
- Wang M., et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2018; 391(10121): 659-667.
- Рубрикатор МЗ РФ по ХЛЛ. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/111>.
- Перепечатано с разрешения Национальной сети многопрофильных онкологических учреждений США (NCCN) из рекомендаций для онкологической практики (NCCN Guidelines) для ХЛЛ/ЛМЛ (версия 1.2020). © National Comprehensive Cancer Network, Inc 2019. Все права защищены. Accessed September 16, 2019. Последняя и наиболее полная версия рекомендаций опубликована на веб-сайте NCCN.org.

ДЛЯ ЗАМЕТОК



Краткая инструкция препарата ИМБРУВИКА

Регистрационный номер: ЛП-002811

Торговое название препарата: Имбрувика

МНН: ибрутиниб

Лекарственная форма - капсулы

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты, ингибиторы протеинкиназы

Показания к применению. Препарат Имбрувика показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой; показан для лечения взрослых пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом; показан для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрёма; показан для лечения пациентов с лимфомой маргинальной зоны, которым требуется системная терапия и которые получили, по крайней мере, один курс анти-CD20-направленной терапии.

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); тяжёлые нарушения функции почек; тяжёлые нарушения функции печени (класс C по шкале Чайлда - Пью); пациенты на диализе; совместное применение с мощными индукторами изофермента CYP3A (например, с карбамазепином, рифампином, фенитоином и препаратами, содержащими экстракт зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)); совместное применение с варфарином, другими антагонистами витамина K, рыбьим жиром и препаратами витамина E.

С осторожностью. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью у пациентов, которым требуется назначение антикоагулянтов (кроме варфарина и других антагонистов витамина K, совместный приём с которыми должен быть исключен) или препаратов, ингибирующих функцию тромбоцитов. Препарат Имбрувика должен применяться с осторожностью в случае совместного применения с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A.

Применение при беременности и лактации. Препарат Имбрувика не следует использовать во время беременности. Следует прекратить грудное вскармливание во время терапии препаратом Имбрувика.

Способ применения и дозы. Внутрь. Препарат Имбрувика следует принимать 1 раз в сутки, запивая стаканом воды, примерно в одно и то же время каждый день. Капсулы необходимо глотать целиком, запивая водой. Запрещается открывать, разламывать или разжевывать капсулы. Препарат Имбрувика не допускается запивать грейпфрутовым соком. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика 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. Рекомендуемая доза препарата Имбрувика для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (в качестве монотерапии или в комбинации с бендамустином и ритуксимабом) и макроглобулинемии Вальденстрёма (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.

Побочное действие. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами являются: диарея, нейтропения, кровотечения (например, кровоподтёки), скелетно-мышечная боль, рвота, сыпь и лихорадка. Наиболее часто наблюдавшимися побочными эффектами степени 3 и 4 являются: нейтропения, пневмония, тромбоцитопения и фебрильная нейтропения.

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

Особые указания. Имеются сообщения о геморрагических осложнениях у пациентов, получавших препарат Имбрувика, с тромбоцитопенией и без неё. Терапию препаратом Имбрувика следует приостановить на срок от 3 до 7 дней до и после хирургического вмешательства в зависимости от типа операции и риска возникновения кровотечения. Необходимо рассмотреть проведение профилактики инфекций в соответствии со стандартами терапии у пациентов с повышенным риском возникновения оппортунистических инфекций. Необходимо проводить наблюдение на предмет появления у пациентов лёгочных симптомов, характерных для ИЗЛ. В случае персистенции симптомов ИЗЛ необходимо оценить пользу и риски терапии препаратом Имбрувика и следовать указаниям по коррекции его дозы. Фибрилляция и трепетание предсердий, а также случаи желудочковых тахикардий (некоторые из них являлись фатальными) отмечались у пациентов, принимавших препарат Имбрувика, в особенности у пациентов с острыми инфекциями, с наличием факторов риска возникновения кардиологических явлений, с артериальной гипертензией и с сердечными аритмиями в анамнезе. В случае продолжающейся сердечной аритмии необходимо оценить соотношение польза/риск терапии препаратом Имбрувика и при необходимости провести коррекцию дозы. При рассмотрении возможности назначения ибрутиниба пациентам с риском более выраженного укорочения интервала QTc необходимо руководствоваться результатами клинической оценки состояния здоровья пациентов. 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. У пациентов, получавших терапию препаратом Имбрувика, отмечались немеланомные злокачественные новообразования кожи. Необходимо тщательно наблюдать за пациентами на предмет возникновения немеланомных злокачественных новообразований кожи.

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

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °C в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Рецептурный статус. По рецепту.

ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2

Препарат ИМБРУВИКА разработан совместно с компанией Pharmacyclics.

ООО «Джонсон & Джонсон» является владельцем регистрационного удостоверения и несёт ответственность за внесение редакционных правок в настоящий материал.

Для получения информации о способе применения Имбрувики, дозах, нежелательных явлениях и противопоказаниях обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.