https://trungtamthuoc.com/

CÔNG TY TNHH JOHNSON & JOHNSON (VIỆT NAM)

Rx IMBRUVICA®

1. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Thành phần dược chất:

Viên nén bao phim IMBRUVICA 140 mg
Mỗi viên nén bao phim chứa ibrutinib 140 mg.

Viên nén bao phim IMBRUVICA 280 mg
Mỗi viên nén bao phim chứa ibrutinib 280 mg.

Viên nén bao phim IMBRUVICA 420 mg
Mỗi viên nén bao phim chứa ibrutinib 420 mg.

Viên nén bao phim IMBRUVICA 560 mg
Mỗi viên nén bao phim chứa ibrutinib 560 mg.

Thành phần tá dược:
Tá dược được biết có tác dụng: lactose monohydrate

Lõi viên
Keo silica khan, natri croscarmellose, lactose monohydrate, magnesi stearate, cellulose vi tinh thể, povidone, natri lauryl sulfate.
Màng bao phim
Viên nén bao phim IMBRUVICA 140 mg và IMBRUVICA 420 mg
Macrogol, polyvinyl alcohol, talc, titan dioxide, oxide sắt đen, oxide sắt vàng

Viên nén bao phim IMBRUVICA 280 mg
Macrogol, polyvinyl alcohol, talc, titan dioxide, oxide sắt đen, oxide sắt đỏ

Viên nén bao phim IMBRUVICA 560 mg
Macrogol, polyvinyl alcohol, talc, titan dioxide, oxide sắt đỏ, oxide sắt vàng

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim (viên nén).

Viên nén bao phim IMBRUVICA 140 mg
Viên nén hình tròn, màu vàng-xanh lá tới xanh lá, được dập nổi "ibr" trên một mặt và "140" trên mặt còn lại.

https://trungtamthuoc.com/

Viên nén bao phim IMBRUVICA 280 mg
Viên nén hình thuôn dài, màu tím, được dập nổi "ibr" trên một mặt và "280" trên mặt còn lại.

Viên nén bao phim IMBRUVICA 420 mg
Viên nén hình thuôn dài, màu vàng-xanh lá tới xanh lá, được dập nổi "ibr" trên một mặt và "420" trên mặt còn lại.

Viên nén bao phim IMBRUVICA 560 mg
Viên nén hình thuôn dài, màu vàng tới cam, được dập nổi "ibr" trên một mặt và "560" trên mặt còn lại.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

IMBRUVICA đơn trị liệu được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị u lympho tế bào vỏ (MCL) tái phát hoặc kháng trị.

IMBRUVICA đơn trị liệu hoặc kết hợp với rituximab hoặc obinutuzumab hoặc venetoclax được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho (CLL) chưa được điều trị trước đó (xem mục 5.1).

IMBRUVICA đơn trị liệu hoặc kết hợp với bendamustine và rituximab (BR) được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị CLL đã được điều trị ít nhất một trị liệu trước đó.

IMBRUVICA đơn trị liệu được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị bệnh tăng macroglobulin huyết (Waldenström's macroglobulinaemia - WM) đã được điều trị ít nhất một trị liệu trước đó, hoặc trong điều trị bước một (first-line) cho bệnh nhân không phù hợp với điều trị hóa miễn dịch. IMBRUVICA kết hợp với rituximab được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân người lớn bị bệnh tăng macroglobulin huyết.

4.2 Liều dùng và cách dùng

Điều trị với thuốc này nên được khởi đầu và theo dõi bởi bác sỹ có kinh nghiệm sử dụng thuốc kháng ung thư.

Liều dùng
U lympho tế bào vỏ (MCL)
Liều khuyến cáo để điều trị MCL là 560 mg một lần mỗi ngày.

Bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho (CLL) và bệnh tăng macroglobulin huyết (WM)
Liều khuyến cáo để điều trị CLL và WM, hoặc đơn trị liệu hoặc kết hợp, là 420 mg một lần mỗi ngày (xem mục 5.1 để có thông tin chi tiết về các phác đồ kết hợp).

https://trungtamthuoc.com/

Nên tiếp tục điều trị với IMBRUVICA cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân không còn dung nạp. Trong phác đồ kết hợp với venetoclax để điều trị CLL, nên dùng IMBRUVICA đơn trị liệu trong 3 chu kỳ (một chu kỳ là 28 ngày), sau đó dùng IMBRUVICA kết hợp với venetoclax trong 12 chu kỳ. Xem Tóm tắt đặc tính sản phẩm (SmPC) của venetoclax để biết đầy đủ thông tin về liều dùng venetoclax.

Khi dùng IMBRUVICA kết hợp với trị liệu kháng CD20, khuyến cáo dùng IMBRUVICA trước trị liệu kháng CD20 nếu dùng cùng ngày.

Hiệu chỉnh liều

Các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình và mạnh làm tăng nồng độ ibrutinib (xem các mục 4.4 và 4.5).

Khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình, nên giảm liều ibrutinib xuống còn 280 mg một lần mỗi ngày.

Khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh, nên giảm liều ibrutinib xuống còn 140 mg một lần mỗi ngày hoặc tạm ngừng đến 7 ngày.

Nên tạm ngừng điều trị với IMBRUVICA khi có bất kỳ khởi phát mới hoặc tiến triển xấu đi của suy tim độ 2, loạn nhịp độ 3, độc tính không phải huyết học độ ≥ 3, giảm bạch cầu trung tính có nhiễm trùng hoặc sốt ≥ độ 3, hoặc độc tính huyết học độ 4. Khi triệu chứng độc tính được thuyên giảm về độ 1 hoặc hồi phục như ban đầu, tái điều trị IMBRUVICA với liều khuyến cáo như bảng dưới đây.

Khuyến cáo hiệu chỉnh liều khi có các biến cố không liên quan đến tim được mô tả dưới đây:

Biến cố	**Xuất hiện độc tính**	**MCL: hiệu chỉnh liều sau hồi phục**	**CLL/WM: hiệu chỉnh liều sau hồi phục**
Độc tính không phải huyết học độ 3 hoặc 4 Giảm bạch cầu trung tính có nhiễm trùng hoặc sốt độ 3 hoặc 4 Độc tính huyết học độ 4	Lần đầu*	Tái điều trị với liều 560 mg mỗi ngày	Tái điều trị với liều 420 mg mỗi ngày
	Lần hai	Tái điều trị với liều 420 mg mỗi ngày	Tái điều trị với liều 280 mg mỗi ngày
	Lần ba	Tái điều trị với liều 280 mg mỗi ngày	Tái điều trị với liều 140 mg mỗi ngày
	Lần bốn	Ngừng IMBRUVICA	Ngừng IMBRUVICA

* Khi tái điều trị, bắt đầu với liều bằng hoặc thấp hơn liều dựa trên đánh giá lợi ích-nguy cơ. Nếu độc tính tái xuất hiện, giảm liều hàng ngày còn 140 mg.

https://trungtamthuoc.com/

Khuyến cáo hiệu chỉnh liều khi có các biến cố suy tim hoặc loạn nhịp tim được mô tả dưới đây:

Biến cố	Xuất hiện độc tính	MCL: hiệu chỉnh liều sau hồi phục	CLL/WM: hiệu chỉnh liều sau hồi phục
Suy tim độ 2	Lần đầu	Tái điều trị với liều 420 mg mỗi ngày	Tái điều trị với liều 280 mg mỗi ngày
	Lần hai	Tái điều trị với liều 280 mg mỗi ngày	Tái điều trị với liều 140 mg mỗi ngày
	Lần ba	Ngừng IMBRUVICA	
Loạn nhịp tim độ 3	Lần đầu	Tái điều trị với liều 420 mg mỗi ngày †	Tái điều trị với liều 280 mg mỗi ngày †
	Lần hai	Ngừng IMBRUVICA	
Suy tim độ 3 hoặc 4 Loạn nhịp tim độ 4	Lần đầu	Ngừng IMBRUVICA	

† Đánh giá lợi ích-nguy cơ trước khi tái điều trị.

Quên liều thuốc
Nếu không uống một liều theo thời gian đã định thì nên uống thuốc càng sớm càng tốt vào cùng ngày đó và quay lại lịch trình đã định vào ngày tiếp theo. Bệnh nhân không nên uống thêm thuốc để bù liều đã quên.

Nhóm dân số đặc biệt
Cao tuổi
Không cần hiệu chỉnh liều đặc biệt cho bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).

Suy thận
Không tiến hành nghiên cứu lâm sàng chuyên biệt ở bệnh nhân suy thận. Trong các nghiên cứu lâm sàng với IMBRUVICA, bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình đã được điều trị. Không cần hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ hoặc trung bình (thanh thải creatinine > 30 mL/phút). Nên duy trì bù nước và theo dõi nồng độ creatinine huyết thanh định kỳ. Sử dụng IMBRUVICA cho bệnh nhân suy thận nặng (thanh thải creatinine < 30 mL/phút) chỉ khi lợi ích vượt trội nguy cơ và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân các dấu hiệu độc tính. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh nhân lọc máu (xem mục 5.2).

Suy gan
Ibrutinib được chuyển hóa tại gan. Trong một nghiên cứu suy gan, dữ liệu cho thấy nồng độ ibrutinib tăng (xem mục 5.2). Đối với bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A), liều khuyến cáo là 280 mg mỗi ngày. Đối với bệnh nhân suy gan trung bình (Child-Pugh loại B), liều khuyến cáo là 140 mg mỗi ngày. Theo dõi các dấu hiệu độc tính của IMBRUVICA trên bệnh nhân và tuân thủ hướng dẫn hiệu chỉnh liều nếu cần. Khuyến cáo không sử dụng IMBRUVICA cho bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh tim nặng
Bệnh nhân bị bệnh tim mạch nặng đã bị loại trừ khỏi các nghiên cứu lâm sàng của IMBRUVICA.

Bệnh nhân nhi
Không khuyến cáo dùng IMBRUVICA ở trẻ em và trẻ vị thành niên từ 0 đến 18 tuổi vì hiệu quả chưa được thiết lập. Các dữ liệu hiện có trên bệnh nhân bị u lympho không Hodgkin tế bào B trưởng thành được mô tả trong mục 4.8, 5.1 và 5.2.

Cách dùng
Uống IMBRUVICA một lần mỗi ngày với một cốc nước vào khoảng cùng một thời điểm mỗi ngày. Nên nuốt nguyên viên nén với nước mà không bẻ hoặc nhai. Không được uống IMBRUVICA với nước bưởi hoặc nước cam đắng (Seville orange) (xem mục 4.5).

4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào được liệt kê trong mục **2.**

Chống chỉ định sử dụng các chế phẩm chứa cỏ St. John ở những bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA.

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi dùng thuốc

Biến cố liên quan đến xuất huyết

Đã có báo cáo biến cố xuất huyết ở bệnh nhân điều trị IMBRUVICA có và không có giảm tiểu cầu. Các biến cố này bao gồm các biến cố xuất huyết nhỏ như thâm tím, chảy máu mũi và đốm xuất huyết; và các biến cố xuất huyết lớn, đôi khi tử vong, bao gồm xuất huyết đường tiêu hóa, xuất huyết nội sọ và tiểu máu.

Không nên sử dụng warfarin hoặc các thuốc đối kháng vitamin K khác cùng với IMBRUVICA.

Sử dụng hoặc thuốc chống đông máu hoặc các thuốc ức chế chức năng tiểu cầu (tác nhân kháng kết tập tiểu cầu) đồng thời với IMBRUVICA có thể gây tăng nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng. Quan sát thấy nguy cơ xuất huyết nghiêm trọng tăng cao hơn khi sử dụng với thuốc chống đông máu so với tác nhân kháng kết tập tiểu cầu. Cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của trị liệu thuốc chống đông máu hoặc trị liệu kháng kết tập tiểu cầu khi sử dụng cùng với IMBRUVICA. Cần theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng xuất huyết.

Nên tránh thực phẩm bổ sung như chế phẩm dầu cá và vitamin E.

Nên ngừng điều trị IMBRUVICA ít nhất 3 đến 7 ngày trước và sau phẫu thuật tùy thuộc loại phẫu thuật và nguy cơ xuất huyết.

Chưa biết đầy đủ cơ chế của các biến cố liên quan tới xuất huyết. Bệnh nhân tang xuất huyết bẩm sinh không tham gia nghiên cứu.

https://trungtamthuoc.com/

Ngưng tập bạch cầu

Đã có báo cáo ngưng tập bạch cầu ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Số lượng lớn tế bào lympho trong tuần hoàn (> 400 000/mcL) có thể làm tăng nguy cơ. Cân nhắc tạm ngừng IMBRUVICA. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ. Chỉ định chăm sóc hỗ trợ bao gồm bù nước và/hoặc giảm số lượng tế bào.

Vỡ lách

Đã có báo cáo các trường hợp vỡ lách ở bệnh nhân sau khi ngừng điều trị với IMBRUVICA. Theo dõi cẩn thận tình trạng bệnh và kích thước của lách (ví dụ khám lâm sàng, siêu âm) khi việc điều trị với IMBRUVICA bị gián đoạn hoặc ngừng. Những bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu đau bụng trên bên trái hoặc đau ở chóp vai cần được đánh giá và nên cân nhắc đến chẩn đoán vỡ lách.

Nhiễm trùng

Đã quan sát thấy nhiễm trùng (bao gồm nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng huyết giảm bạch cầu trung tính, nhiễm khuẩn, virus hoặc nấm) ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Một vài trường hợp nhiễm trùng này cần nhập viện và tử vong. Phần lớn bệnh nhân bị nhiễm trùng gây tử vong cũng có giảm bạch cầu trung tính. Cần theo dõi bệnh nhân về sốt, các xét nghiệm chức năng gan bất thường, giảm bạch cầu trung tính và nhiễm trùng và nên điều trị chống nhiễm trùng thích hợp nếu cần. Lưu ý dự phòng theo cách chăm sóc chuẩn cho những bệnh nhân tăng nguy cơ nhiễm trùng cơ hội.

Đã có báo cáo về các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn, bao gồm các trường hợp nhiễm Aspergillosis, Cryptococcosis và Pneumocystis jiroveci sau khi sử dụng ibrutinib. Đã có báo cáo về các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn có liên quan tới tử vong.

Đã có báo cáo về các trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) bao gồm các ca tử vong sau khi sử dụng ibrutinib trong bối cảnh đều có điều trị trước đó hoặc đồng thời với liệu pháp ức chế miễn dịch. Bác sỹ nên nghĩ đến PML trong chẩn đoán phân biệt ở những bệnh nhân có các dấu hiệu hoặc triệu chứng mới hoặc xấu đi của bệnh lý thần kinh, nhận thức hoặc hành vi. Nếu nghi ngờ PML thì cần đánh giá chẩn đoán thích hợp và tạm ngừng điều trị cho đến khi loại trừ PML. Nếu có nghi ngờ nên giới thiệu đến khám bác sỹ chuyên khoa thần kinh và tiến hành chẩn đoán PML thích hợp bao gồm chụp MRI mà thường ưa chọn MRI với độ tương phản, nên cân nhắc xét nghiệm DNA virus JC trong dịch não tuỷ và lặp lại đánh giá về mặt thần kinh.

Các biến cố trên gan

Đã xảy ra các trường hợp nhiễm độc gan, tái hoạt viêm gan B và các trường hợp viêm gan E, có thể thành mạn tính ở các bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Suy gan, bao gồm các biến cố tử vong đã xảy ra ở các bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Nên đánh giá chức năng gan và tình trạng viêm gan virus của bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị với IMBRUVICA. Nên theo dõi định kì bệnh nhân về sự thay đổi của các thông số chức năng gan trong quá trình điều trị. Khi có chỉ định trên lâm sàng, xét nghiệm tải lượng virus và huyết thanh đối với bệnh nhân mắc viêm gan truyền nhiễm nên được thực hiện theo hướng dẫn y tế địa phương. Đối với những bệnh nhân được chẩn đoán có các biến cố về gan, nên tham khảo ý kiến chuyên gia bệnh gan để xử trí.

https://trungtamthuoc.com/

Giảm tế bào máu
Đã có báo cáo giảm tế bào máu độ 3 hoặc 4 do điều trị (giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu) ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Theo dõi công thức máu toàn phần mỗi tháng.

Bệnh phổi kẽ (ILD)
Đã có báo cáo ILD ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Theo dõi bệnh nhân về các triệu chứng phổi chỉ điểm ILD. Nếu xuất hiện triệu chứng, tạm ngừng IMBRUVICA và kiểm soát ILD thích hợp. Nếu triệu chứng dai dẳng, cân nhắc nguy cơ và lợi ích của điều trị IMBRUVICA và tuân thủ hướng dẫn hiệu chỉnh liều.

Loạn nhịp tim và suy tim
Đã xảy ra suy tim và loạn nhịp tim nghiêm trọng và tử vong ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. Bệnh nhân cao tuổi, tình trạng hoạt động theo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≥2, hoặc mắc nhiều bệnh tim đồng thời có thể có nguy cơ xảy ra biến cố nhiều hơn bao gồm biến cố đột tử tim. Đã có báo cáo các trường hợp rung nhĩ, cuồng nhĩ, loạn nhịp nhanh thất và suy tim, đặc biệt ở bệnh nhân nhiễm trùng cấp tính hoặc có yếu tố nguy cơ về tim bao gồm tăng huyết áp, tiểu đường và có tiền sử loạn nhịp tim.
Nên thực hiện các đánh giá lâm sàng phù hợp về tiền sử và chức năng về tim trước khi bắt đầu với IMBRUVICA. Trong quá trình điều trị nên theo dõi bệnh nhân cẩn thận để phát hiện các dấu hiệu suy giảm lâm sàng chức năng về tim và xử trí lâm sàng. Xem xét chỉ định đánh giá thêm (cụ thể: ECG, siêu âm tim) cho các bệnh nhân có vấn đề về tim mạch.

Đối với các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ liên quan đến các biến cố về tim, đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ trước khi bắt đầu điều trị với IMBRUVICA; có thể xem xét sử dụng các điều trị thay thế.

Bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu và/hoặc triệu chứng của loạn nhịp nhanh thất thì nên tạm ngừng IMBRUVICA và cần đánh giá lâm sàng đầy đủ lợi ích/nguy cơ trước khi có thể tái điều trị.

Bệnh nhân đã bị rung nhĩ trước đó cần điều trị chống đông thì nên cân nhắc lựa chọn trị liệu khác thay thế IMBRUVICA. Nếu bệnh nhân xuất hiện rung nhĩ khi điều trị với IMBRUVICA thì nên tiến hành đánh giá toàn bộ nguy cơ bệnh lý thuyên tắc huyết khối. Nếu bệnh nhân có nguy cơ cao và khi trị liệu khác thay thế IMBRUVICA không phù hợp thì cân nhắc kiểm soát điều trị chặt chẽ với thuốc chống đông.

Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng suy tim trong khi trị liệu với IMBRUVICA. Trong một số trường hợp này suy tim được giải quyết hoặc cải thiện sau khi ngừng hoặc giảm liều IMBRUVICA.

Tai biến mạch máu não
Đã có báo cáo các trường hợp tai biến mạch máu não, cơn thiếu máu não thoáng qua và đột quỵ do thiếu máu cục bộ bao gồm tử vong ở những bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA, kèm và không kèm theo đồng thời rung nhĩ và/hoặc tăng huyết áp. Trong hầu hết các trường hợp với độ trễ được báo cáo, từ khi bắt đầu điều trị với IMBRUVICA cho tới khi khởi phát tình trạng thiếu máu cục bộ thần kinh trung ương là sau một vài tháng (hơn 1 tháng trong

https://trungtamthuoc.com/

78% trường hợp và hơn 6 tháng trong 44% trường hợp), nhấn mạnh sự cần thiết phải theo dõi thường xuyên bệnh nhân (xem mục 4.4 Loạn nhịp tim và Tăng huyết áp và mục 4.8).

Hội chứng ly giải khối u
Đã có báo cáo hội chứng ly giải khối u (TLS) khi điều trị với IMBRUVICA. Bệnh nhân có nguy cơ bị hội chứng ly giải khối u là người có tải trọng khối u lớn (high tumour burden) trước khi điều trị. Cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ và thận trọng thích hợp.

Ung thư da không hắc tố
Ung thư da không hắc tố được báo cáo thường xuyên ở những bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA hơn là những bệnh nhân điều trị với các thuốc chứng trong các nghiên cứu gộp so sánh ngẫu nhiên Pha 3. Theo dõi biểu hiện ung thư da không hắc tố trên bệnh nhân dùng IMBRUVICA.

Tăng huyết áp
Tăng huyết áp xảy ra ở những bệnh nhân dùng IMBRUVICA (xem mục 4.8). Kiểm soát huyết áp thường xuyên ở những bệnh nhân điều trị bằng IMBRUVICA và bắt đầu dùng hoặc điều chỉnh thuốc điều trị tăng huyết áp trong suốt quá trình điều trị với IMBRUVICA khi cần thiết.

Hội chứng thực bào tế bào máu (HLH)
Đã có báo cáo các trường hợp HLH (bao gồm các trường hợp tử vong) ở những bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA. HLH là một hội chứng hoạt hoá miễn dịch bệnh lý đe dọa tính mạng đặc trưng bởi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của tình trạng viêm hệ thống nặng. HLH đặc trưng với sốt, gan lách to, tăng triglyceride máu, feritin huyết thanh cao và giảm các tế bào máu. Bệnh nhân nên được thông báo về các triệu chứng của HLH. Những bệnh nhân xuất hiện các biểu hiện sớm của tình trạng hoạt hoá miễn dịch bệnh lý nên được đánh giá ngay và cân nhắc chẩn đoán HLH.

Tương tác thuốc – thuốc
Sử dụng các thuốc ức chế CYP3A4 trung bình hoặc mạnh đồng thời với IMBRUVICA có thể gây tăng nồng độ ibrutinib và dẫn đến nguy cơ độc tính cao hơn. Ngược lại, sử dụng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4 có thể gây giảm nồng độ IMBRUVICA và dẫn đến nguy cơ thiếu hiệu quả điều trị. Do đó, nếu có thể, nên tránh sử dụng IMBRUVICA đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh và thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh hoặc trung bình và nên cân nhắc điều trị đồng thời chỉ khi lợi ích vượt trội rõ ràng so với nguy cơ tiềm ẩn. Nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về các dấu hiệu độc tính của IMBRUVICA nếu phải sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 (xem các mục 4.2 và 4.5). Nếu phải dùng thuốc cảm ứng CYP3A4, theo dõi bệnh nhân chặt chẽ các dấu hiệu thiếu hiệu quả điều trị với IMBRUVICA.

Phụ nữ có khả năng sinh sản
Phụ nữ có khả năng sinh sản phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao trong thời gian dùng IMBRUVICA (xem mục 4.6).

Ảnh hưởng được biết của các tá dược

https://trungtamthuoc.com/

Bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn bộ hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Mỗi viên nén bao phim chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg), và về cơ bản là không chứa natri.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Ibrutinib được chuyển hóa chủ yếu bởi enzyme 3A4 của cytochrome P450 (CYP3A4).

Các thuốc làm tăng nồng độ ibrutinib trong huyết tương

Sử dụng IMBRUVICA cùng với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh hoặc trung bình có thể gây tăng nồng độ ibrutinib và nên tránh dùng cùng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh.

Thuốc ức chế CYP3A4 mạnh

Sử dụng đồng thời với ketoconazole, là một chất ức chế CYP3A4 rất mạnh, trên 18 đối tượng khỏe mạnh lúc đói đã thấy nồng độ ibrutinib (C_{max} và AUC) tăng tương ứng 29 và 24 lần. Mô phỏng điều kiện lúc đói cho thấy chất ức chế CYP3A4 mạnh, clarithromycin, có thể gây tăng AUC của ibrutinib bởi yếu tố 14. Những bệnh nhân bị u ác tính tế bào B đang dùng IMBRUVICA cùng thức ăn, sử dụng đồng thời chất ức chế CYP3A4 mạnh voriconazole gây tăng C_{max} 6,7 lần và AUC 5,7 lần. Nên tránh dùng các chất ức chế CYP3A4 mạnh (như ketoconazole, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, nefazodone, cobicistat, voriconazole và posaconazole). Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ và cần phải sử dụng thuốc ức chế CYP3A4 mạnh thì giảm liều IMBRUVICA còn 140 mg trong thời gian dùng thuốc ức chế hoặc ngừng điều trị IMBRUVICA tạm thời (7 ngày hoặc ít hơn). Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về độc tính và tuân thủ hướng dẫn hiệu chỉnh liều nếu cần (xem các mục 4.2 và 4.4).

Thuốc ức chế CYP3A4 trung bình

Ở những bệnh nhân bị u ác tính tế bào B dùng IMBRUVICA cùng thức ăn, sử dụng đồng thời với erythromycin là thuốc ức chế CYP3A4 gây tăng C_{max} 3,4 lần và AUC 3,0 lần. Nếu chỉ định thuốc ức chế CYP3A4 trung bình (như fluconazole, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodarone và dronedarone), giảm liều IMBRUVICA còn 280 mg trong thời gian dùng thuốc ức chế. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về độc tính và tuân thủ hướng dẫn hiệu chỉnh liều nếu cần (xem các mục 4.2 và 4.4).

Thuốc ức chế CYP3A4 nhẹ

Mô phỏng sử dụng điều kiện lúc đói cho thấy thuốc ức chế CYP3A4 nhẹ, azithromycin và fluvoxamine có thể gây tăng AUC của ibrutinib < 2 lần. Không cần hiệu chỉnh liều khi kết hợp với thuốc ức chế nhẹ. Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về độc tính và tuân thủ hướng dẫn hiệu chỉnh liều nếu cần.

Sử dụng đồng thời với nước bưởi, chứa chất ức chế CYP3A4, trên 8 người tình nguyện khỏe mạnh đã thấy nồng độ ibrutinib (C_{max} và AUC) tăng tương ứng khoảng 4 và 2 lần. Cần tránh dùng nước bưởi và nước cam đắng trong thời gian điều trị IMBRUVICA do có chứa chất ức chế CYP3A4 trung bình (xem mục 4.2).

Các thuốc có thể làm giảm nồng độ ibrutinib trong huyết tương

https://trungtamthuoc.com/

Sử dụng IMBRUVICA cùng với chất cảm ứng CYP3A4 có thể làm giảm nồng độ ibrutinib trong huyết tương.

Sử dụng đồng thời rifampicin, một thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh, trên 18 đối tượng khỏe mạnh lúc đói đã thấy nồng độ (C_{max} và AUC) của ibrutinib giảm tương ứng 92 và 90%. Tránh sử dụng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh hoặc trung bình (như carbamazepine, rifampicin, phenytoin). Chống chỉ định sử dụng chế phẩm chứa cỏ St. John trong thời gian điều trị với IMBRUVICA do có thể giảm hiệu quả. Cân nhắc thuốc thay thế cảm ứng CYP3A4 ít hơn. Nếu lợi ích vượt trội nguy cơ và cần phải dùng thuốc cảm ứng CYP3A4 mạnh hoặc trung bình thì nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về thiếu hiệu quả điều trị (xem các mục 4.3 và 4.4). Thuốc cảm ứng CYP3A4 nhẹ có thể dùng cùng IMBRUVICA nhưng nên theo dõi bệnh nhân chặt chẽ về nguy cơ thiếu hiệu quả.

Ibrutinib có độ hòa tan phụ thuộc pH, với độ hòa tan thấp hơn khi pH cao hơn. Đã quan sát thấy C_{max} thấp hơn ở đối tượng khỏe mạnh lúc đói khi dùng liều ibrutinib duy nhất 560 mg sau khi dùng omeprazole liều 40 mg một lần mỗi ngày trong 5 ngày (xem mục 5.2). Không có bằng chứng về C_{max} thấp hơn sẽ có ý nghĩa lâm sàng, và các thuốc làm tăng pH dạ dày (như ức chế bơm proton) được sử dụng không hạn chế trong các nghiên cứu lâm sàng then chốt.

Các thuốc có thể bị thay đổi nồng độ trong huyết tương do ibrutinib

Ibrutinib là một P-gp và là chất ức chế protein kháng ung thư vú (BCRP) trên *in vitro*. Do chưa có dữ liệu lâm sàng về tương tác này, nên không thể loại trừ ibrutinib có thể ức chế P-gp và BCRP ở ruột sau khi uống một liều điều trị. Để giảm thiểu khả năng tương tác trong đường tiêu hóa, với phạm vi điều trị hẹp theo đường uống, nên dùng các cơ chất P-gp hoặc BCRP như digoxin hoặc methotrexate ít nhất 6 giờ trước hoặc sau IMBRUVICA. Ibrutinib có thể ức chế BCRP ở gan và tăng nồng độ của các thuốc mà được chuyển hóa tại gan qua trung gian BCRP như rosuvastatin.

Trong các nghiên cứu của ibrutinib (420 mg) kết hợp với venetoclax (400 mg) trên bệnh nhân CLL, đã quan sát thấy có sự tăng nồng độ venetoclax (khoảng 1,8 lần dựa trên AUC) khi so sánh dữ liệu đơn trị liệu venetoclax.

Trong một nghiên cứu tương tác thuốc ở bệnh nhân bị u ác tính tế bào B, một liều đơn ibrutinib 560 mg không có tác dụng ý nghĩa trên lâm sàng lên nồng độ của cơ chất của CYP3A4 midazolam. Trong cùng nghiên cứu, 2 tuần điều trị ibrutinib với liều 560 mg mỗi ngày không có tác dụng liên quan trên lâm sàng lên dược động học của thuốc tránh thai đường uống (ethinylestradiol và levonorgestrel), của cơ chất CYP3A4 midazolam hay của cơ chất CYP2B6 bupropion.

https://trungtamthuoc.com/

4.6 Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng sinh sản/Tránh thai ở phụ nữ

Dựa trên các phát hiện ở động vật, IMBRUVICA có thể gây hại cho phôi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Phụ nữ nên tránh mang thai khi dùng IMBRUVICA và đến 3 tháng sau khi kết thúc điều trị. Do đó, phụ nữ có khả năng sinh sản phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả cao khi dùng IMBRUVICA và trong 3 tháng sau khi kết thúc điều trị.

Phụ nữ mang thai

Không sử dụng IMBRUVICA cho phụ nữ trong thời kỳ mang thai. Không có dữ liệu về việc sử dụng IMBRUVICA cho phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính trên khả năng sinh sản (xem mục 5.3).

Cho con bú

Chưa rõ liệu ibrutinib hoặc chất chuyển hóa của nó có bài tiết vào sữa người mẹ hay không. Không thể loại trừ nguy cơ cho trẻ bú mẹ. Nên ngừng cho con bú trong thời gian điều trị với IMBRUVICA.

Khả năng sinh sản

Không quan sát thấy tác động trên khả năng sinh sản ở chuột cống đực hoặc cái khi dùng liều nghiên cứu tối đa đến 100 mg/kg/ngày (liều tương đương ở người [HED] 16 mg/kg/ngày) (xem mục 5.3). Không có dữ liệu về ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của ibrutinib trên người.

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

IMBRUVICA có ảnh hưởng nhẹ lên khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Đã có báo cáo mệt mỏi, chóng mặt và ngất ở một vài bệnh nhân dùng IMBRUVICA và cần cân nhắc khi đánh giá khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt dữ liệu hồ sơ an toàn

Phản ứng có hại thường gặp nhất (≥ 20%) là tiêu chảy, giảm bạch cầu trung tính, đau cơ xương, xuất huyết (chẳng hạn như máng bầm tím), phát ban, buồn nôn, giảm tiểu cầu, đau khớp và nhiễm trùng đường hô hấp trên. Phản ứng có hại độ 3/4 phổ biến nhất (≥ 5%) là giảm bạch cầu trung tính, tăng lympho bào, giảm tiểu cầu, tăng huyết áp và viêm phổi.

Phản ứng có hại dạng bảng

Hồ sơ an toàn dựa trên dữ liệu gộp từ 1 981 bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA trong bốn nghiên cứu lâm sàng Pha 2 và tám nghiên cứu ngẫu nhiên Pha 3 và từ kinh nghiệm sau khi thuốc lưu hành. Bệnh nhân điều trị MCL trong các nghiên cứu lâm sàng dùng IMBRUVICA liều 560 mg một lần mỗi ngày và bệnh nhân điều trị CLL hoặc WM trong các nghiên cứu lâm sàng dùng IMBRUVICA liều 420 mg một lần mỗi ngày. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu lâm sàng dùng IMBRUVICA cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không còn dung nạp được, trừ trường hợp trong nghiên cứu IMBRUVICA kết hợp với venetoclax trong đó bệnh nhân nhận được điều trị trong thời gian cố định (Các nghiên cứu CLL3011 và PCYC-1142-CA). Trung vị trong thời gian điều trị của IMBRUVICA từ nguồn dữ liệu gộp là 14,7 tháng.

https://trungtamthuoc.com/

Trung vị trong thời gian điều trị cho CLL/SLL là 14,7 tháng (lên đến 52 tháng); MCL là 11,7 tháng (lên đến 28 tháng); WM là 21,6 tháng (lên đến 37 tháng).

Các phản ứng có hại ở bệnh nhân bị u ác tính tế bào B được điều trị với ibrutinib và phản ứng có hại sau khi thuốc lưu hành được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và nhóm tần suất. Tần suất được xác định như sau: rất thường gặp (≥1/10), thường gặp (≥1/100 đến <1/10), ít gặp (≥1/1 000 đến <1/100), hiếm gặp (≥1/10 000 đến <1/1 000), không rõ (không ước lượng được từ dữ liệu hiện có). Với mỗi nhóm tần suất, tác dụng không mong muốn được sắp xếp theo độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 1: Phản ứng có hại của thuốc được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc giám sát sau khi thuốc lưu hành ở bệnh nhân u ác tính tế bào B[1]

Hệ cơ quan	Tần suất (Tất cả mức độ)	Phản ứng có hại	Tất cả mức độ (%)	Độ ≥ 3 (%)
Nhiễm trùng và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp	Viêm phổi*[4]	12	7
		Nhiễm trùng đường hô hấp trên	21	1
		Nhiễm trùng da*	15	2
	Thường gặp	Nhiễm trùng huyết*[4]	3	3
		Nhiễm trùng đường niệu	9	1
		Viêm xoang*	9	1
	Ít gặp	Nhiễm Cryptococcus*	<1	0
		Nhiễm Pneumocystis*[5]	<1	<1
		Nhiễm Aspergillus*	<1	<1
		Tái hoạt viêm gan B[6]*	<1	<1
Khối u ác tính và lành tính (bao gồm nang và polyp)	Thường gặp	Ung thư da không hắc tố*	5	1
		Ung thư tế bào đáy	3	<1
		Ung thư biểu mô tế bào gai	1	<1
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rất thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính*	39	31
		Giảm tiểu cầu*	29	8
		Tăng lymphô bào*	15	11
	Thường gặp	Giảm bạch cầu trung tính có sốt	4	4
		Tăng bạch cầu	4	4
	Hiếm gặp	Hội chứng ngưng tập bạch cầu	<1	<1
Rối loạn hệ miễn dịch	Thường gặp	Bệnh phổi kẽ*[5]	2	<1
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Tăng acid uric máu	9	1
	Ít gặp	Hội chứng ly giải khối u	1	1
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Choáng váng	12	<1
		Đau đầu	19	1
	Thường gặp	Bệnh thần kinh ngoại biên[7]	7	<1
	Ít gặp	Tai biến mạch máu não[8]	<1	<1
		Cơn thiếu máu não thoáng qua	<1	<1
		Đột quỵ do thiếu máu cục bộ[8]	<1	<1
Rối loạn mắt	Thường gặp	Nhìn mờ	6	0
	Ít gặp	Xuất huyết nhãn cầu[3]	<1	0
Rối loạn tim	Thường gặp	Suy tim[8,9]	2	1
		Rung nhĩ	8	4
	Ít gặp	Nhịp nhanh thất[8,9]	1	<1
		Ngừng tim[8]	<1	<1

https://trungtamthuoc.com/

Rối loạn mạch	Rất thường gặp	Xuất huyết *#	35	1
		Vết bầm*	27	<1
		Tăng huyết áp*	18	8
	Thường gặp	Chảy máu mũi	9	< 1
		Đốm xuất huyết	7	0
	Ít gặp	Máu tụ dưới màng cứng#	1	<1
Rối loạn đường tiêu hóa	Rất thường gặp	Tiêu chảy	47	4
		Nôn	15	1
		Viêm miệng*	17	1
		Buồn nôn	31	1
		Táo bón	16	<1
		Chứng khó tiêu	11	<1
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Suy gan*,#	<1	<1
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp	Phát ban*	34	3
	Thường gặp	Mày đay	1	<1
		Ban đỏ	3	<1
		Gãy móng	4	0
	Ít gặp	Phù mạch	<1	<1
		Viêm lớp mỡ dưới da‡	<1	<1
		Bệnh da bạch cầu trung tính‡	<1	<1
	Hiếm gặp	Hội chứng Stevens-Johnson	<1	<1
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp	Đau khớp	24	2
		Co cứng cơ	15	<1
		Đau cơ xương*	36	3
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp	Sốt	19	1
		Phù ngoại biên	16	1
Xét nghiệm	Rất thường gặp	Tăng creatinine máu	10	<1

[1] Tần suất được làm tròn đến số nguyên gần nhất.
* Bao gồm nhiều thuật ngữ phản ứng có hại.
‡ Trong một số trường hợp liên quan đến mắt thị lực.
# Bao gồm các biến cố gây tử vong.
@ Thuật ngữ mức độ thấp hơn (Lower level term-LLT) được sử dụng để lựa chọn.

Miêu tả các phản ứng có hại được chọn lọc

Ngừng thuốc và giảm liều do các phản ứng có hại

Trong 1 981 bệnh nhân u ác tính tế bào B điều trị với IMBRUVICA, 6% ngừng điều trị chủ yếu do các phản ứng có hại. Những phản ứng có hại này bao gồm viêm phổi, rung nhĩ, giảm bạch cầu trung tính, phát ban, giảm tiểu cầu, và xuất huyết. Những phản ứng có hại dẫn đến giảm liều ở khoảng 8% bệnh nhân.

Cao tuổi

Trong 1 981 bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA, 50% bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Viêm phổi độ ≥ 3 (11% bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với 4% bệnh nhân < 65 tuổi) và giảm tiểu cầu (11% bệnh nhân ≥ 65 tuổi so với 5% bệnh nhân < 65 tuổi) xuất hiện thường xuyên hơn trong số bệnh nhân cao tuổi điều trị với IMBRUVICA.

Dữ liệu an toàn dài hạn

Đã có phân tích dữ liệu an toàn dài hạn trong 5 năm trên 1284 bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA (CLL/SLL điều trị lần đầu n = 162, CLL/SLL tái phát/kháng trị n = 646, và MCL tái phát/kháng trị n=370, và WM n = 106). Trung vị thời gian điều trị CLL/SLL là 51 tháng (trong khoảng từ 0,2 đến 98 tháng) với 70% và 52% bệnh nhân nhận trị liệu lần lượt trong hơn 2 năm và 4 năm. Trung vị thời gian điều trị MCL là 11 tháng (trong khoảng từ 0

https://trungtamthuoc.com/

đến 87 tháng) với 31% và 17% bệnh nhân nhận trị liệu lần lượt trong hơn 2 năm và 4 năm. Trung vị thời gian điều trị WM là 47 tháng (trong khoảng từ 0,3 đến 61 tháng) với 78% và 46% bệnh nhân nhận trị liệu lần lượt trong hơn 2 năm và 4 năm. Hồ sơ an toàn tổng thể được biết từ các bệnh nhân dùng IMBRUVICA là nhất quán với việc không xác định quan ngại mới nào về mặt an toàn trừ vấn đề tăng tỷ lệ tăng huyết áp. Tỷ lệ tăng huyết áp độ ≥ 3 là 4% (năm 0-1), 7% (năm 1-2), 9% (năm 2-3), và 9% (năm 3-4), và 9% (năm 4-5); tỷ lệ tăng huyết áp nhìn chung trong 5 năm là 11%.

Bệnh nhân nhi

Đánh giá về tính an toàn dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu Pha 3 của IMBRUVICA trong kết hợp với phác đồ rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide, và dexamethasone (RICE) hoặc phác đồ rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, và dexamethasone (RVICI) như là liệu pháp nền hoặc liệu pháp nền đơn trên trẻ em hoặc bệnh nhân thanh thiếu niên (3 đến 19 tuổi) bị u lympho không Hodgkin tế bào B trưởng thành kháng trị hoặc tái phát (xem phần 5.1). Không quan sát thấy các phản ứng có hại mới trong nghiên cứu này.

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép lưu hành là quan trọng. Điều này giúp tiếp tục theo dõi liên tục cân bằng nguy cơ/ lợi ích của thuốc. Yêu cầu cán bộ y tế báo cáo bất kỳ phản ứng có hại nghi ngờ nào qua hệ thống báo cáo quốc gia.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

4.9 Quá liều

Dữ liệu về ảnh hưởng của quá liều IMBRUVICA còn hạn chế. Không đạt được liều dung nạp tối đa trong nghiên cứu Pha 1 mà trong đó bệnh nhân dùng liều lên đến 12,5 mg/kg/ngày (1 400 mg/ngày). Trong một nghiên cứu riêng biệt, một người khỏe mạnh đã nhận liều 1 680 mg và đã có tăng men gan độ 4 có hồi phục [aspartate aminotransferase (AST) và alanine aminotransferase (ALT)]. Không có thuốc giải độc đặc hiệu đối với IMBRUVICA. Bệnh nhân uống nhiều hơn liều khuyến cáo cần được theo dõi chặt chẽ và điều trị hỗ trợ thích hợp.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: thuốc chống loạn sản, ức chế protein kinase, mã ATC: L01EL01.

Cơ chế tác dụng

Ibrutinib là một chất ức chế tyrosine kinase Bruton (BTK) mạnh, phân tử nhỏ. Ibrutinib tạo liên kết cộng hóa trị với một nhánh cystein (Cys-481) tại vị trí hoạt động của BTK, dẫn đến sự ức chế bền vững hoạt động của enzyme BTK. BTK, thành viên nhóm kinase Tec, là một phân tử tín hiệu quan trọng của thụ thể kháng nguyên tế bào B (BCR) và con đường thụ thể cytokine. Con đường BCR liên quan đến sinh bệnh học của một số bệnh lý ác tính tế bào B, bao gồm MCL, u lympho tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma - DLBCL), u lympho thể nang và CLL. Vai trò then chốt của BTK trong dẫn truyền tín hiệu thông qua các thụ thể bề mặt tế bào B dẫn đến hoạt hóa các con đường cần thiết cho tế bào B hướng đông.

https://trungtamthuoc.com/

hóa động và bám dính. Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy ibrutinib ức chế một cách hiệu quả sự tăng sinh và sự sống còn của tế bào B ác tính trên *in vivo* cũng như sự di cư của tế bào và sự bám dính vào cơ chất trên *in vitro*.

Trong mô hình khối u tiền lâm sàng, sự kết hợp ibrutinib và venetoclax dẫn đến tăng chết tế bào theo chương trình và hoạt động kháng khối u so với chỉ dùng đơn trị liệu một thành phần. Ức chế BTK bởi ibrutinib tăng sự phụ thuộc tế bào CLL vào BCL-2, một con đường sống sót của tế bào trong khi venetoclax ức chế BCL-2 dẫn đến chết tế bào theo chương trình.

Tăng tế bào lympho máu

Khi bắt đầu điều trị, quan sát thấy số lượng tế bào lympho tăng có hồi phục (cụ thể tăng ≥ 50% so với giá trị ban đầu và số lượng tuyệt đối > 5 000/mcL), thường đi kèm giảm hạch bạch huyết, ở khoảng ba phần tư số bệnh nhân CLL điều trị với IMBRUVICA. Cũng quan sát thấy ảnh hưởng này trên khoảng một phần ba số bệnh nhân MCL tái phát hoặc kháng trị điều trị với IMBRUVICA. Tăng tế bào lympho máu quan sát được này là một tác dụng dược lực học và không được coi là bệnh tiến triển khi không thấy các dấu hiệu lâm sàng khác. Trong cả hai loại bệnh, tăng tế bào lympho điển hình thường xuất hiện trong tháng đầu điều trị với IMBRUVICA và thường hồi phục trong vòng trung vị 8,0 tuần ở bệnh nhân MCL và 14 tuần ở bệnh nhân CLL. Quan sát thấy ở một số bệnh nhân có tăng số lượng lớn lympho bào lưu thông (ví dụ > 400 000/mcL).

Không quan sát thấy tăng tế bào lympho ở bệnh nhân WM điều trị với IMBRUVICA.

Kết tập tiểu cầu *in vitro*

Trong một nghiên cứu *in vitro*, ibrutinib ức chế kết tập tiểu cầu gây ra bởi collagen. Ibrutinib không cho thấy gây ức chế kết tập tiểu cầu đáng kể ở những người đang dùng thuốc đối kháng ức chế kết tập tiểu cầu.

Ảnh hưởng đến khoảng QT/QTc và điện sinh lý tim

Ảnh hưởng của ibrutinib đến khoảng QTc được đánh giá trên 20 nam giới và nữ giới khỏe mạnh trong một nghiên cứu QT mù đôi, ngẫu nhiên với giả dược và thuốc có hoạt chất. Tại một liều trên liều điều trị ở mức 1 680 mg, ibrutinib không làm kéo dài khoảng QTc mà gây ra bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào. Giới hạn trên lớn nhất của 2 bên khoảng tin cậy CI 90% đối với sự khác biệt trung bình được điều chỉnh ban đầu giữa ibrutinib và giả dược là thấp hơn 10 ms. Trong cùng nghiên cứu này, đã thấy khoảng QTc ngắn lại phụ thuộc liều (-5,3 ms [90% CI: -9,4; -1,1] tại C_{max} là 719 ng/mL sau liều cao hơn liều điều trị ở mức 1 680 mg).

An toàn và hiệu quả lâm sàng

U lympho tế bào vỏ (MCL)

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trên bệnh nhân MCL tái phát hoặc kháng trị đã được đánh giá trong một nghiên cứu Pha 2, đa trung tâm, nhãn mở, đơn trị liệu (PCYC-1104-CA) trên 111 bệnh nhân. Tuổi trung vị là 68 tuổi (khoảng: từ 40 đến 84 tuổi), 77% là nam giới và 92% là da trắng. Loại khỏi nghiên cứu những bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ≥ 3. Trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 42 tháng, và trung vị số lượng điều trị trước đó là 3 (trong khoảng 1 đến 5 điều trị), bao gồm 35% với hóa trị liều cao trước đó, 43% với bortezomib trước đó, 24% với lenalidomide trước đó, và 11% với cấy ghép tế bào gốc tự

https://trungtamthuoc.com/

thân hay đồng loại trước đó. Tại thời điểm ban đầu, khi sàng lọc có 39% bệnh nhân có bệnh lan rộng (≥ 5 cm), 49% có điểm nguy cơ cao theo chỉ số tiên lượng quốc tế MCL đơn giản hóa (MIPI), và 72% có bệnh tiến triển (ngoài hạch và/hoặc ảnh hưởng đến tủy xương).

Uống IMBRUVICA 560 mg một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Đánh giá đáp ứng khối u được theo tiêu chí của Nhóm làm việc quốc tế (IWG) cho bệnh u lympho không Hodgkin (NHL). Tiêu chí chính của nghiên cứu này là tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) theo đánh giá của nghiên cứu viên. Đáp ứng với IMBRUVICA được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2: ORR và DOR ở bệnh nhân bị MCL tái phát hay kháng trị (Nghiên cứu PCYC-1104-CA)

	Tổng số N = 111
ORR (%)	67,6
CI 95% (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Trung vị DOR (CR+PR) (tháng)	17,5 (15,8; NR)
Trung vị thời gian đến đáp ứng ban đầu, tháng (khoảng giá trị)	1,9 (1,4-13,7)
Trung vị thời gian đến CR, tháng (khoảng giá trị)	5,5 (1,7-11,5)

CI = khoảng tin cậy; CR = đáp ứng hoàn toàn; DOR= thời gian đáp ứng; ORR = tỷ lệ đáp ứng toàn bộ; PR = đáp ứng một phần; NR = chưa đạt được.

Dữ liệu về hiệu quả được đánh giá thêm bởi Hội đồng Đánh giá độc lập (IRC) cho thấy ORR là 69%, với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) 21% và tỷ lệ đáp ứng một phần (PR) 48%. IRC ước tính trung vị DOR là 19,6 tháng.

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của IMBRUVICA là độc lập với điều trị trước đó bao gồm bortezomib và lenalidomide hoặc các yếu tố nguy cơ/tiên lượng nền, bệnh lan rộng (bulky disease), giới tính hoặc tuổi.

Đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trong một nghiên cứu Pha 3 ngẫu nhiên, nhãn mở, đa trung tâm trên 280 bệnh nhân MCL được điều trị ít nhất một trị liệu trước đó (Nghiên cứu MCL3001). Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên 1:1 để uống IMBRUVICA 560 mg một lần mỗi ngày trong 21 ngày hoặc temsirolimus đường tĩnh mạch liều 175 mg vào các Ngày 1, 8, 15 của chu kỳ đầu tiên, tiếp nối bởi 75 mg vào các Ngày 1, 8, 15 của mỗi chu kỳ 21 ngày sau đó. Cả hai nhóm được điều trị liên tục cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Tuổi trung vị là 68 tuổi (khoảng 34; 88 tuổi), 74% là nam giới và 87% da trắng. Thời gian trung vị cho đến khi chẩn đoán là 43 tháng, và trung vị số lượng trị liệu trước đó là 2 (khoảng: từ 1 đến 9 trị liệu), bao gồm 51% hóa trị liều cao trước đó, 18% với bortezomib trước đó, 5% với lenalidomide trước đó, và 24% cấy ghép tế bào gốc trước đó. Tại thời điểm ban đầu, khi sàng lọc có 53% bệnh nhân có bệnh lan rộng (≥ 5 cm), 21% có điểm nguy cơ cao theo chỉ số MIPI đơn giản hóa, 60% có bệnh ngoài hạch và 54% có ảnh hưởng tủy xương.

https://trungtamthuoc.com/

Sống không tiến triển bệnh (PFS) đã được đánh giá bởi IRC theo số lượng tiêu chí IWG sửa đổi đối với bệnh u lympho không Hodgkin (NHL). Kết quả hiệu quả cho Nghiên cứu MCL3001 được trình bày trong Bảng 3 và đường cong Kaplan-Meier đối với PFS trong Hình 1.

Bảng 3: Kết quả về hiệu quả trên bệnh nhân MCL tái phát hoặc kháng trị (Nghiên cứu MCL3001)

Tiêu chí	**IMBRUVICA N = 139**	**Temsirolimus N = 141**
PFS[a]		
Trung vị PFS (CI 95%), (tháng)	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [CI 95%: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
Giá trị p	p < 0,0001	

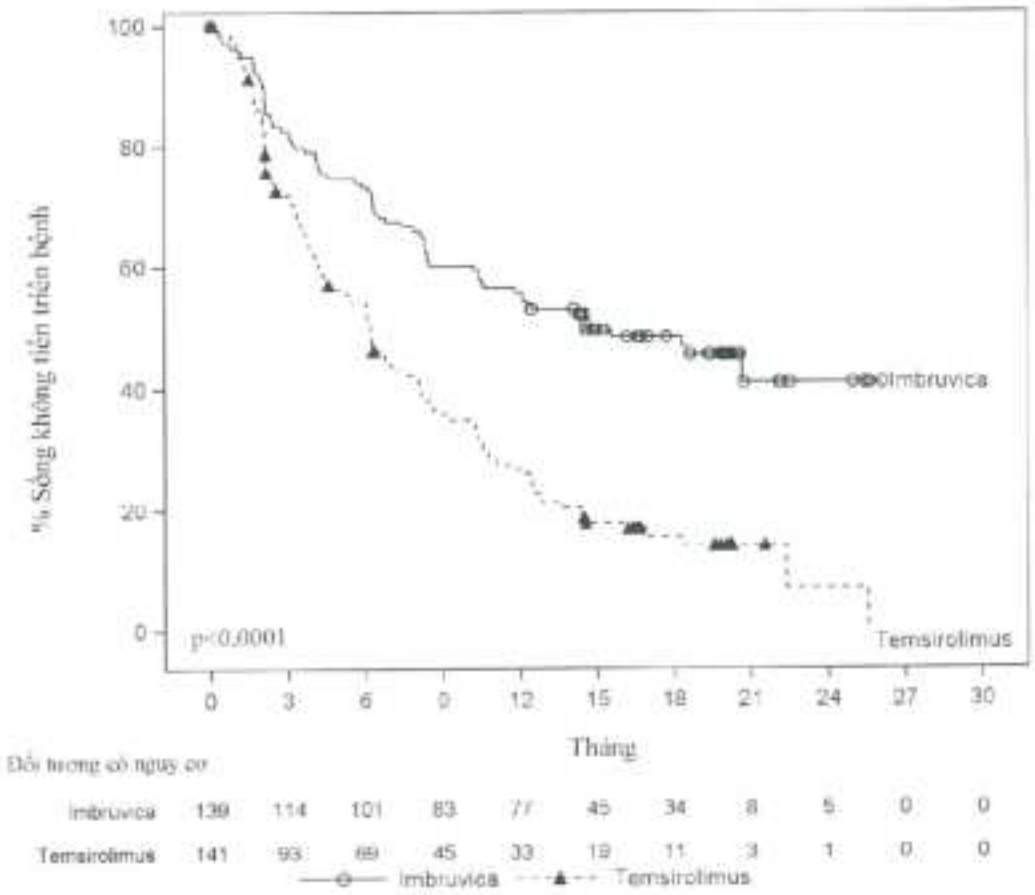
NE = không ước lượng được; HR = tỷ số nguy hại; CI = khoảng tin cậy; ORR = tỷ lệ đáp ứng toàn bộ; PFS = sống không tiến triển bệnh

[a] IRC đã đánh giá.

Bệnh nhân điều trị với ibrutinib có triệu chứng u lympho tiến triển xấu có ý nghĩa lâm sàng có tỷ lệ nhỏ hơn so với bệnh nhân điều trị với temsirolimus (27% so với 52%) và thời gian đến khi triệu chứng xấu đi xảy ra chậm hơn ở ibrutinib so với temsirolimus (HR 0,27; p < 0,0001).

https://trungtamthuoc.com/

Hình 1: Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu MCL3001



Bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho (CLL)
Bệnh nhân CLL chưa điều trị trước đó
Đơn trị liệu

Một nghiên cứu Pha 3 ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở (PCYC-1115-CA) của IMBRUVICA so với chlorambucil đã được thực hiện trên bệnh nhân ≥ 65 tuổi bị CLL chưa từng được điều trị. Bệnh nhân từ 65 đến 70 tuổi cần có ít nhất một bệnh kèm mà bị loại khỏi việc sử dụng liệu pháp hóa miễn dịch ban đầu (front-line) với fludarabine, cyclophosphamide, và rituximab. Bệnh nhân (n = 269) được phân ngẫu nhiên 1:1 để dùng hoặc IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được, hoặc chlorambucil với liều khởi đầu 0,5 mg/kg vào ngày 1 và 15 cho mỗi chu kỳ 28 ngày trong tối đa 12 chu kỳ, với sự chấp nhận tăng liều cho từng bệnh nhân lên đến 0,8 mg/kg phụ thuộc vào khả năng dung nạp. Sau khi khẳng định bệnh tiến triển, bệnh nhân trong nhóm dùng chlorambucil được chuyển sang dùng ibrutinib.

Trung vị tuổi là 73 tuổi (khoảng, từ 65 đến 90 tuổi), 63% là nam giới, và 91% là da trắng. 91% bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 0 hoặc 1 và 9% có tình trạng hoạt động theo ECOG là 2. Nghiên cứu tuyển chọn 269 bệnh nhân CLL. Tại thời điểm ban đầu, 45% bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng tiến xa (Giai đoạn Rai III hoặc IV), 35% bệnh

https://trungtamthuoc.com/

nhân có ít nhất một khối u ≥ 5 cm, 39% có thiếu máu tại thời điểm ban đầu, 23% có giảm tiểu cầu tại thời điểm ban đầu, 65% có tăng microglobulin β2 > 3 500 mcg/L, 47% có CrCl < 60 mL/phút, 20% bệnh nhân có biểu hiện mất đoạn 11q, 6% bệnh nhân có biểu hiện mất đoạn 17p/ đột biến protein khối u 53 (TP53), và 44% bệnh nhân biểu hiện không có đột biến IGHV (unmutated immunoglobulin heavy chain variable region).

Sống không tiến triển bệnh (PFS) được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí của Hội nghị quốc tế về CLL (IWCLL) cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê 84% nguy cơ tử vong hoặc tiến triển bệnh ở nhóm dùng IMBRUVICA. Kết quả về hiệu quả của Nghiên cứu PCYC-1115-CA được trình bày ở Bảng 4 và đường cong Kaplan-Meier cho PFS và OS được trình bày ở Hình 2 và 3 tương ứng.

Đã có cải thiện tiểu cầu hoặc hemoglobin một cách bền vững có ý nghĩa thống kê trong nhóm dân số ITT ưu thế cho nhóm dùng ibrutinib so với nhóm dùng chlorambucil. Ở bệnh nhân có giảm tế bào ở thời điểm ban đầu, cải thiện về mặt huyết học bền vững ở nhóm ibrutinib so với chlorambucil tương ứng là: tiểu cầu 77,1% so với 42,9%; hemoglobin 84,3% so với 45,5%.

Bảng 4: Kết quả về hiệu quả của Nghiên cứu PCYC-1115-CA

Tiêu chí	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucil N = 133
PFS[a]		
Số lượng biến cố (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Trung vị (CI 95%), tháng	Chưa đạt được	18,9 (14,1; 22,0)
HR (CI 95%)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] **(CR +PR)**	82,4%	35,3%
Giá trị P	< 0,0001	
OS[b]		
Số lượng tử vong (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (CI 95%)	0,163 (0,048; 0,558)	

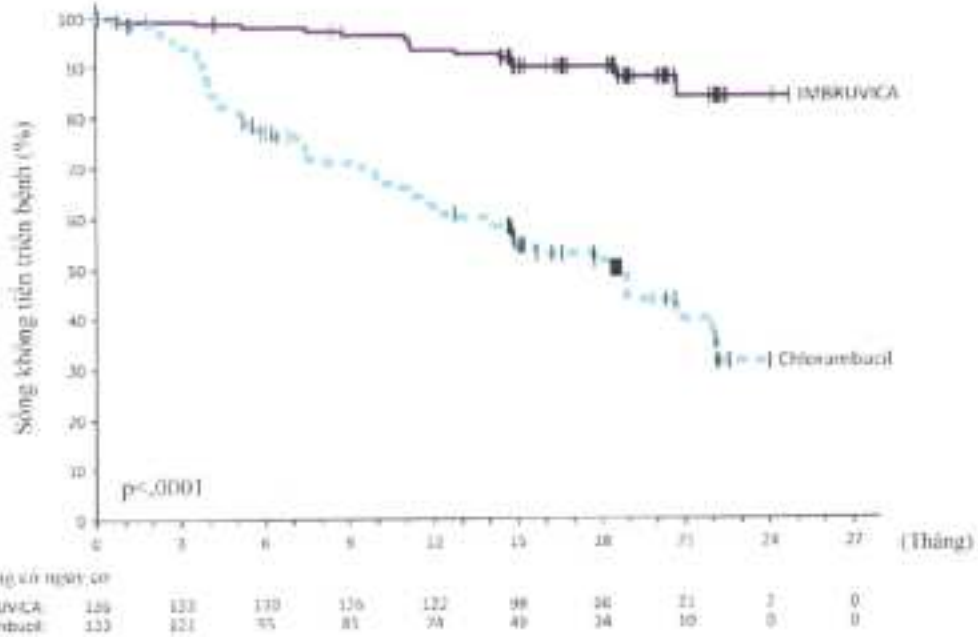
CI = khoảng tin cậy; HR = tỷ số nguy hại; CR = đáp ứng hoàn toàn; ORR= tỷ lệ đáp ứng toàn bộ; OS= sống còn toàn bộ; PFS = sống không tiến triển bệnh; PR = đáp ứng một phần

[a] IRC đánh giá, trung vị theo dõi 18,4 tháng.

[b] Trung vị OS chưa đạt được cho cả hai nhóm, p < 0,005 đối với OS.

https://trungtamthuoc.com/

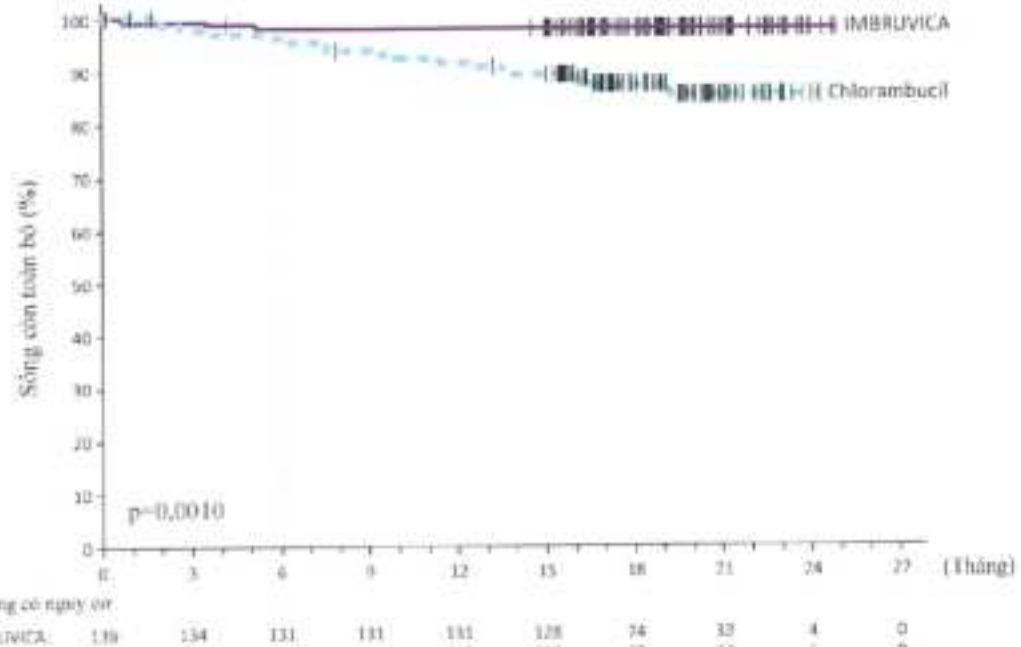
Hình 2: Đường cong Kaplan-Meier của sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1115-CA



Đối tượng có nguy cơ

IMBRUVICA	136	123	110	106	102	88	66	21	2	0
Chlorambucil	133	121	95	85	74	49	24	10	0	0

Hình 3: Đường cong Kaplan-Meier của sống còn toàn bộ (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1115-CA



Đối tượng có nguy cơ

IMBRUVICA	136	134	131	131	131	128	74	32	4	0
Chlorambucil	133	127	125	121	118	113	62	24	1	0

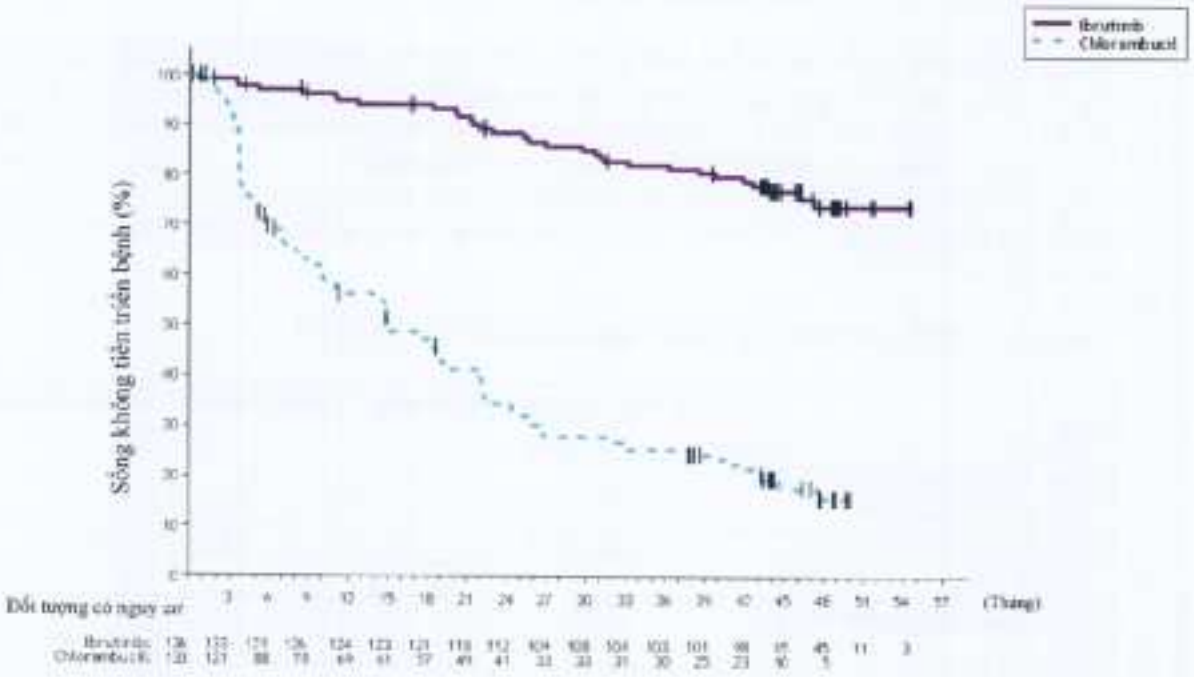
https://trungtamthuoc.com/

Theo dõi 48 tháng

Với trung vị thời gian theo dõi 48 tháng trong Nghiên cứu PCYC-1115-CA và Nghiên cứu PCYC-1115-CA mở rộng, đã quan sát thấy giảm 86% nguy cơ tử vong hoặc tiến triển bệnh trên những bệnh nhân ở nhóm dùng IMBRUVICA qua đánh giá của nghiên cứu viên. Trung vị sống không tiến triển bệnh được đánh giá bởi nghiên cứu viên là chưa đạt được ở nhóm dùng IMBRUVICA và là 15 tháng [khoảng tin cậy (CI) 95% (10,22; 19,35)] ở nhóm dùng chlorambucil; (Tỷ số nguy hại (HR)=0,14 [khoảng tin cậy (CI) 95% (0,09; 0,21)]). Sống không tiến triển bệnh tại thời điểm 4 năm lần lượt là 73,9% ở nhóm dùng IMBRUVICA và 15,5% ở nhóm dùng chlorambucil. Đường cong Kaplan-Meier được cập nhật về tiêu chí sống không tiến triển bệnh được trình bày trong Hình 4. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ được đánh giá bởi nghiên cứu viên là 91,2% ở nhóm dùng IMBRUVICA so với 36,8% ở nhóm dùng chlorambucil. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn theo tiêu chí IWCLL là 16,2% ở nhóm dùng IMBRUVICA so với 3,0% ở nhóm dùng chlorambucil. Tại thời điểm theo dõi dài hạn, tổng 73 bệnh nhân (54,9%) được lựa chọn ngẫu nhiên ở nhóm dùng chlorambucil sau đó chuyển sang dùng ibrutinib như là trị liệu chuyển đổi chéo (cross- over treatment). Ước tính toàn cảnh đường biểu diễn Kaplan-Meier về sống còn toàn bộ ở 48 tháng là 85,5% ở nhóm dùng IMBRUVICA.

Hiệu quả điều trị của ibrutinib trong Nghiên cứu PCYC-1115-CA nhất quán trên những bệnh nhân có nguy cơ cao về mất đoạn 17p/đột biến TP53, mất đoạn 11q, và/hoặc không đột biến IGHV.

Hình 4: Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1115-CA với thời gian theo dõi 48 tháng



https://trungtamthuoc.com/

Điều trị kết hợp

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA ở những bệnh nhân CLL/SLL (bạch cầu mạn tính dòng lympho/U lympho tế bào lympho nhỏ) chưa được điều trị trước đó được đánh giá trong một nghiên cứu pha 3, nhãn mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên (PCYC-1130-CA) của IMBRUVICA kết hợp với obinutuzumab so với chlorambucil kết hợp với obinutuzumab. Bệnh nhân được tuyển chọn tham gia nghiên cứu có tuổi ≥ 65 hoặc < 65 tuổi đang có tình trạng bệnh lý đi kèm, chức năng thận giảm được xác định bởi độ thanh thải creatinine < 70 mL/phút, hoặc có biểu hiện mất đoạn 17p/đột biến TP53. Bệnh nhân (n=229) được lựa chọn ngẫu nhiên 1:1 hoặc dùng IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày cho tới khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không chấp nhận hoặc dùng chlorambucil liều 0,5 mg/kg vào các Ngày 1 và 15 của mỗi chu kỳ điều trị 28 ngày trong 6 chu kỳ. Ở cả 2 nhóm, bệnh nhân đã dùng 1 000 mg obinutuzumab vào các Ngày 1, 8 và 15 của chu kỳ đầu tiên, tiếp theo bởi trị liệu vào ngày đầu tiên của 5 chu kỳ điều trị tiếp theo (tổng là 6 chu kỳ điều trị, mỗi chu kỳ 28 ngày). Liều dùng đầu tiên của obinutuzumab được chia ra giữa ngày 1 (100 mg) và ngày 2 (900 mg).

Trung vị tuổi là 71 tuổi (khoảng, từ 40 đến 87 tuổi), 64% là nam giới, và 96% là người da trắng. Tất cả bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 0 (48%) hoặc 1-2 (52%). Tại thời điểm ban đầu, 52% bệnh nhân ở giai đoạn lâm sàng tiến xa (Giai đoạn Rai III hoặc IV), 32% bệnh nhân có bệnh lan rộng (bulky disease) (≥5 cm), 44% có thiếu máu tại thời điểm ban đầu, 22% có giảm tiểu cầu tại thời điểm ban đầu, 28% có CrCl. <60 mL/phút, và trung vị điểm tỷ lệ bệnh tật tích lũy cho người cao tuổi (Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics (CIRS-G)) là 4 (khoảng, từ 0 đến 12). Tại thời điểm ban đầu, 65% bệnh nhân thể hiện bệnh CLL/SLL với các yếu tố nguy cơ cao (mất đoạn 17p/đột biến TP53 [18%], mất đoạn 11q [15%], hoặc không đột biến IGHV [54%]).

Sống không tiến triển bệnh được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí IWCLL cho thấy giảm có ý nghĩa thống kê 77% nguy cơ tử vong hoặc tiến triển bệnh trong nhóm IMBRUVICA. Với trung vị thời gian theo dõi 31 tháng trong nghiên cứu, trung vị sống không tiến triển bệnh chưa đạt được ở nhóm IMBRUVICA+obinutuzumab và 19 tháng ở nhóm chlorambucil+obinutuzumab. Kết quả về hiệu quả của Nghiên cứu PCYC-1130-CA được trình bày trong Bảng 5 và đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh được trình bày trong Hình 5.

Bảng 5: Kết quả hiệu quả trong Nghiên cứu PCYC-1130-CA

Tiêu chí	**IMBRUVICA+Obinutuzumab N=113**	**Chlorambucil+Obinutuzumab N=116**
Sống không tiến triển bệnh[a]		
Số lượng biến cố (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Trung vị (CI 95%), tháng	Chưa đạt được	19,0 (15,1; 22,1)
HR (CI 95%)	0,23 (0,15; 0,37)	
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ[a] (%)	88,5	73,3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

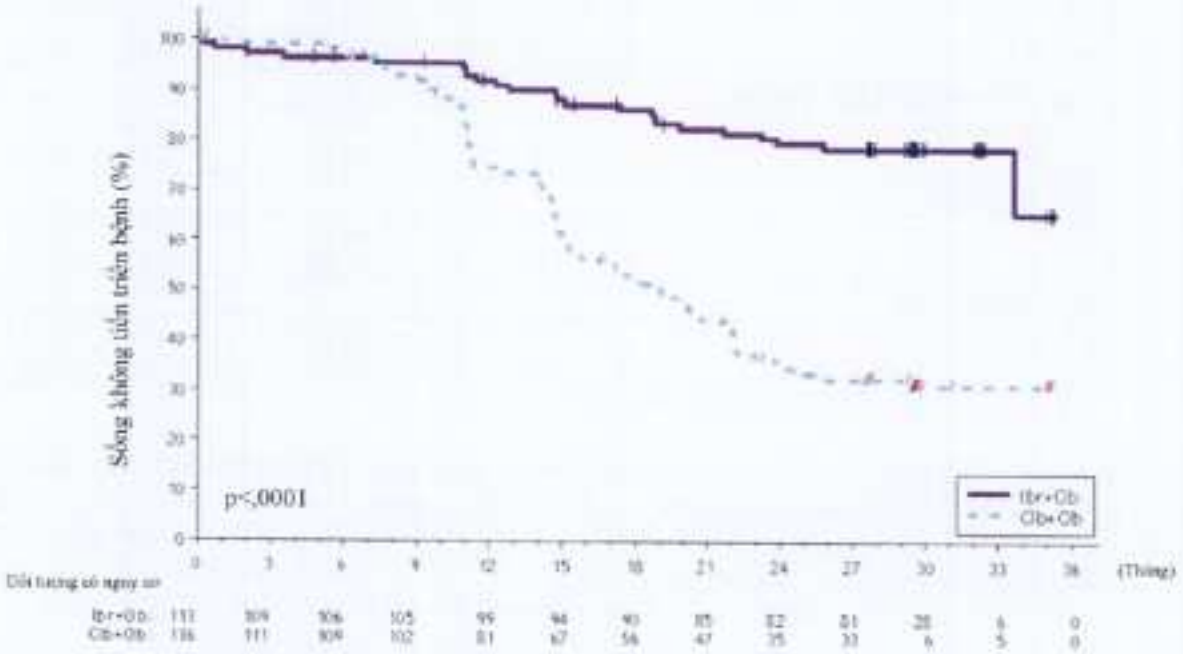
CI= khoảng tin cậy; HR= tỷ số nguy hại; CR= đáp ứng hoàn toàn; PR= đáp ứng một phần.

[a] IRC đánh giá.

https://trungtamthuoc.com/

[b] Bao gồm 1 bệnh nhân trong nhóm IMBRUVICA+obinutuzumab đạt đáp ứng hoàn toàn với phục hồi tuỷ không hoàn toàn (CRi).
[c] PR=PR+nPR.

Hình 5: Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1130-CA



Hiệu quả điều trị của ibrutinib nhất quán trên các nhóm dân số CLL/SLL có nguy cơ cao (mất đoạn 17p/đột biến TP53, mất đoạn 11q, hoặc không đột biến IGHV), với tỷ số nguy hại HR về sống không tiến triển bệnh là 0,15 [khoảng tin cậy (CI) 95% (0,09; 0,27)], được trình bày trong Bảng 6. Tỷ lệ sống không tiến triển bệnh tại thời điểm 2 năm ước tính cho nhóm dân số CLL/SLL nguy cơ cao là 78,8% [khoảng tin cậy (CI) 95% (67,3; 86,7)] và 15,5% [khoảng tin cậy (CI) 95% (8,1; 25,2)] lần lượt ở nhóm dùng IMBRUVICA+obinutuzumab và nhóm dùng chlorambucil+obinutuzumab.

Bảng 6: Phân tích dưới nhóm về sống không tiến triển bệnh (Nghiên cứu PCYC-1130-CA)

	N	Tỷ số nguy hại	CI 95%
Tất cả các đối tượng	229	0,231	0,145; 0,367
Nguy cơ cao (mất đoạn 17p/TP53/mất đoạn 11q/ không đột biến IGHV)			
Có	148	0,154	0,087; 0,270
Không	81	0,521	0,221; 1,231
Mất đoạn 17p/TP53			
Có	41	0,109	0,031; 0,380
Không	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Mất đoạn 17p	32	0,141	0,039; 0,506

https://trungtamthuoc.com/

Mất đoạn 11q	35	0,131	0,030; 0,573
Khác	162	0,302	0,176; 0,520
Không đột biến IGHV			
Có	123	0,150	0,084; 0,269
Không	91	0,300	0,120; 0,749
Tuổi			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Bệnh lan rộng (bulky disease)			
<5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Giai đoạn Rai			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG mỗi CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

TV số nguy hại dựa trên phân tích không phân tầng

Các phản ứng liên quan tới truyền mức độ bất kỳ được quan sát ở 25% bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA+obinutuzumab và 58% bệnh nhân điều trị với chlorambucil+obinutuzumab. Các phản ứng liên quan đến truyền ≥ độ 3 hoặc các phản ứng liên quan đến truyền nghiêm trọng được quan sát ở 3% bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA+obinutuzumab và 9% bệnh nhân điều trị với chlorambucil+obinutuzumab.

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA ở những bệnh nhân CLL hoặc SLL (bạch cầu mạn tính dòng lympho hoặc U lympho tế bào lympho nhỏ) chưa được điều trị trước đó được đánh giá thêm trong một nghiên cứu pha 3, nhãn mở, đa trung tâm, ngẫu nhiên (E1912) của IMBRUVICA kết hợp với rituximab (IR) so với liệu pháp miễn dịch-hoá trị chuẩn fludarabine, cyclophosphamide, và rituximab (FCR). Bệnh nhân CLL hoặc SLL chưa được điều trị trước đó được tuyển chọn tham gia nghiên cứu có tuổi ≤ 70 tuổi. Bệnh nhân có mất đoạn 17p bị loại trừ khỏi nghiên cứu. Bệnh nhân (n=529) được lựa chọn ngẫu nhiên 2:1 hoặc dùng IR hoặc FCR. Dùng IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày cho tới khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không chấp nhận. Dùng Fludarabine liều 25 mg/m^2, và cyclophosphamide liều 250 mg/m^2, vào Ngày 1, 2, và 3 của các Chu kỳ 1-6. Rituximab được bắt đầu trong Chu kỳ 2 ở nhóm IR và trong Chu kỳ 1 ở nhóm FCR và dùng liều 50 mg/m^2 vào Ngày 1 của chu kỳ đầu tiên, 325 mg/m^2 vào Ngày 2 của chu kỳ đầu tiên, và 500 mg/m^2 vào Ngày 1 của 5 chu kỳ điều trị tiếp theo (tổng là 6 chu kỳ). Mỗi chu kỳ là 28 ngày.

Trung vị tuổi là 58 tuổi (khoảng, từ 28 đến 70 tuổi), 67% là nam giới, và 90% là người da trắng. Tất cả bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 0 hoặc 1 (98%) hoặc 2 (2%). Tại thời điểm ban đầu, 43% bệnh nhân ở giai đoạn Rai III hoặc IV, và 59% bệnh nhân biểu hiện bệnh CLL/SLL với các yếu tố nguy cơ cao (đột biến TP53 [6%], mất đoạn 11q [22%], hoặc không đột biến IGHV [53%]).

Với trung vị thời gian theo dõi của nghiên cứu là 37 tháng, các kết quả hiệu quả trong nghiên cứu E1912 được trình bày ở Bảng 7. Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển

https://trungtamthuoc.com/

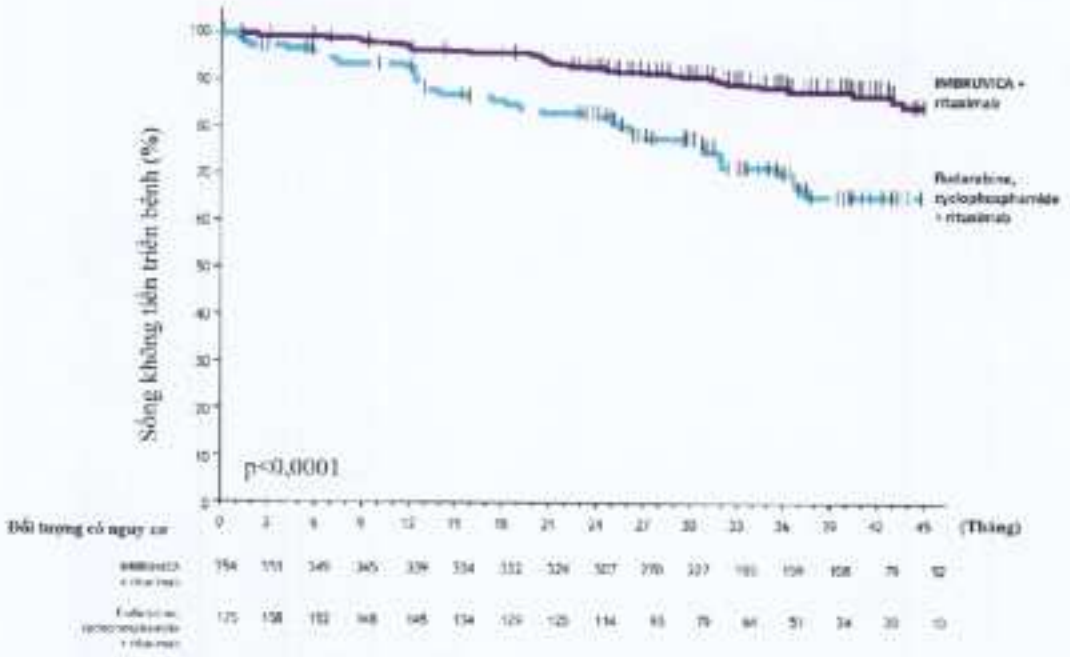
bệnh, được đánh giá theo tiêu chí IWCLL, và sống còn toàn bộ lần lượt được thể hiện trong Hình 6 và Hình 7.

Bảng 7: Kết quả hiệu quả trong Nghiên cứu E1912

Tiêu chí	Ibrutinib+rituximab (IR) N=354	Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab (FCR) N=175
Sống không tiến triển bệnh		
Số lượng biến cố (%)	41 (12)	44 (25)
Tiến triển bệnh	39	38
Số lượng tử vong	2	6
Trung vị (CI 95%), tháng	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (CI 95%)	0,34 (0,22; 0,52)	
Giá trị P[a]	<0,0001	
Sống còn toàn bộ		
Số lượng tử vong (%)	4 (1)	10 (6)
HR (CI 95%)	0,17 (0,05; 0,54)	
Giá trị P[a]	0,0007	
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ[b] (%)	96,9	85,7

[a] Giá trị P từ kiểm định log-rank không phân tầng.
[b] Đánh giá của nghiên cứu viên.
HR = tỷ số nguy hại; NE = không đánh giá được

Hình 6: Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh (Nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu E1912



Hiệu quả điều trị của ibrutinib nhất quán trên nhóm dân số CLL/SLL có nguy cơ cao (đột biến TP53, mất đoạn 11q, hoặc không đột biến IGHV), với tỷ số nguy hại (HR) về sống không tiến

https://trungtamthuoc.com/

triển bệnh là 0,23 [khoảng tin cậy (CI) 95% (0,13; 0,40)], p <0,0001 được trình bày trong Bảng 8. Tỷ lệ sống không tiến triển bệnh tại thời điểm 3 năm ước tính cho nhóm dân số CLL/SLL nguy cơ cao là 90,4% [khoảng tin cậy (CI) 95% (85,4; 93,7)] và 60,3% [khoảng tin cậy (CI) 95% (46,2; 71,8)] lần lượt ở nhóm dùng IR và FCR.

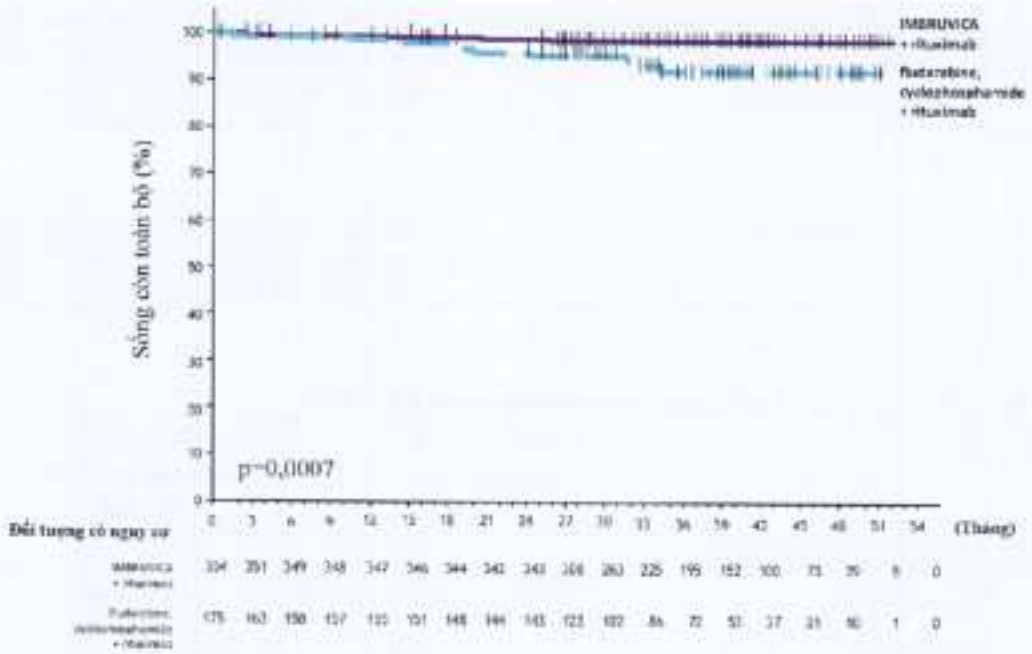
https://trungtamthuoc.com/

Bảng 8: Phân tích dưới nhóm về sống không tiến triển bệnh (Nghiên cứu E1912)

	N	Tỷ số nguy hại	CI 95%
Tất cả các đối tượng	529	0,340	0,222; 0,522
Nguy cơ cao (TP53/mất đoạn 11q/không đột biến IGHV)			
Có	313	0,231	0,132; 0,404
Không	216	0,568	0,292; 1,105
Mất đoạn 11q			
Có	117	0,199	0,088; 0,453
Không	410	0,433	0,260; 0,722
Không đột biến IGHV			
Có	281	0,233	0,129; 0,421
Không	112	0,741	0,276; 1,993
Bệnh lan rộng (Bulky disease)			
<5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Giai đoạn Rai			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708
III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Tỷ số nguy hại dựa trên phân tích không phân tầng

Hình 7: Đường cong Kaplan-Meier về sống còn toàn bộ (Nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu E1912



https://trungtamthuoc.com/

Phác đồ kết hợp với thời gian điều trị cố định

Tính an toàn và hiệu quả của phác đồ kết hợp với thời gian điều trị cố định giữa IMBRUVICA kết hợp với venetoclax so với chlorambucil kết hợp với obinutuzumab trên bệnh nhân CLL chưa điều trị trước đó được đánh giá trong một nghiên cứu (CLL3011) pha 3, nhãn mở, ngẫu nhiên. Nghiên cứu tuyển chọn bệnh nhân CLL chưa được điều trị trước đó từ 65 tuổi trở lên và bệnh nhân người lớn < 65 tuổi với điểm CIRS >6 hoặc CrCL ≥30 đến <70 mL/phút. Loại trừ bệnh nhân mất đoạn 17p hoặc đột biến TP53 đã biết. Bệnh nhân (n=211) được phân chia ngẫu nhiên 1:1 dùng IMBRUVICA kết hợp với venetoclax hoặc chlorambucil kết hợp với obinutuzumab. Bệnh nhân trong nhóm dùng IMBRUVICA kết hợp với venetoclax dùng IMBRUVICA đơn trị liệu trong 3 chu kỳ sau đó kết hợp IMBRUVICA với venetoclax trong 12 chu kỳ (bao gồm lịch trình chỉnh liều 5 tuần). Mỗi chu kỳ là 28 ngày. Liều dùng IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày. Dùng venetoclax mỗi ngày, khởi đầu với liều 20 mg trong 1 tuần, tiếp đó dùng mỗi mức liều 50 mg, 100 mg, và 200 mg trong 1 tuần, sau đó liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 400 mg. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên trong nhóm chlorambucil kết hợp với obinutuzumab điều trị trong 6 chu kỳ. Dùng obinutuzumab ở liều 1 000 mg trong Ngày 1, 8 và 15 trong Chu kỳ 1. Trong các Chu kỳ 2 đến 6, dùng obinutuzumab ở liều 1 000 mg trong Ngày 1. Dùng chlorambucil ở liều 0,5 mg/kg trọng lượng vào Ngày 1 và 15 của Chu kỳ 1 đến 6. Bệnh nhân được xác định tiến triển bởi tiêu chí IWCLL sau khi hoàn thành phác đồ kết hợp với thời gian điều trị cố định có thể được điều trị bằng IMBRUVICA đơn trị liệu.

Trung vị tuổi là 71 (khoảng 47 tới 93 tuổi), 58% là nam giới, và 96% là người da trắng. Tất cả các bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 0 (35%), 1 (53%), hoặc 2 (12%). Ở thời điểm ban đầu, 18% bệnh nhân CLL mất đoạn 11q và 52% bệnh nhân không đột biến IGHV.

Đánh giá ban đầu về nguy cơ hội chứng ly giải khối u, 25% bệnh nhân có tải trọng khối u lớn. Sau 3 chu kỳ dùng IMBRUVICA đơn trị liệu trong trị liệu dẫn nhập, 2% bệnh nhân có tải trọng khối u lớn. Tải trọng khối u lớn được định nghĩa là bất kỳ hạch bạch huyết có kích thước ≥10 cm hoặc bất kỳ hạch bạch huyết có kích thước ≥5 cm và số lượng tế bào bạch huyết tuyệt đối $\geq 25 \times 10^9$/L.

Với trung vị 28 tháng theo dõi trong nghiên cứu, kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu CLL3011 được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí IWCLL được thể hiện trong Bảng 9, đường cong Kaplan-Meier đối với PFS được thể hiện trong Hình 8, và tỷ lệ bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) âm tính được thể hiện trong Bảng 10.

Bảng 9: Kết quả về hiệu quả trong nghiên cứu CLL3011

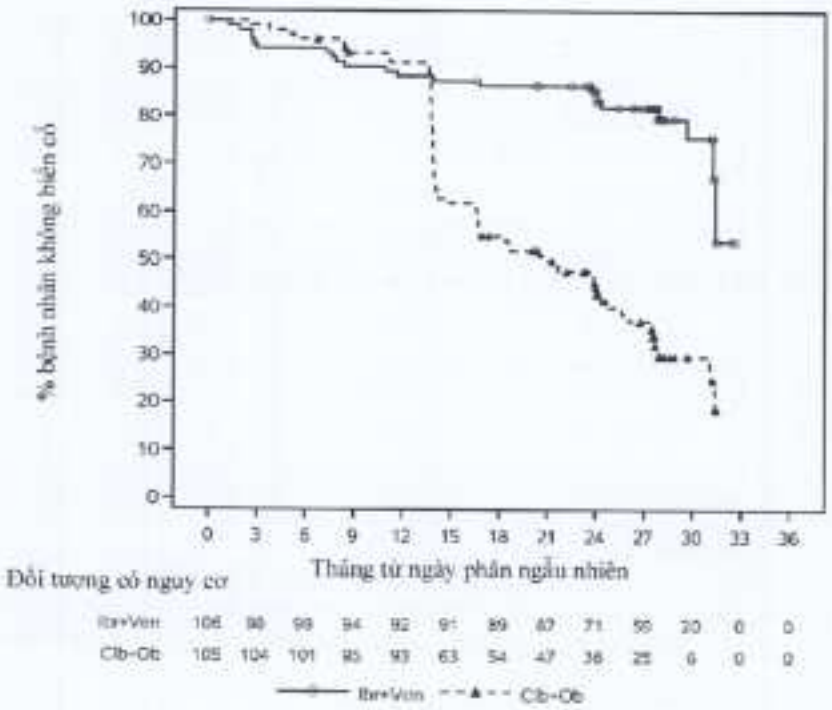
Tiêu chí[a]	**IMBRUVICA + Venetoclax N=106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**
Sống không tiến triển bệnh		
Số biến cố (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Trung vị (95% CI), tháng	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95% CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
Giá trị P[b]	<0,0001	

https://trungtamthuoc.com/

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (%)[c]	38,7	11,4
95% CI	(29,4; 48;0)	(5,3; 17,5)
Giá trị P[d]	<0,0001	
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (%)[e]	86,8	84,8
95% CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[b] Dựa trên đánh giá IRC
[b] Giá trị P từ phân tích log-rank phân tầng
[c] Bao gồm 3 bệnh nhân trong nhóm IMBRUVICA + venetoclax đạt đáp ứng hoàn toàn với hồi phục tủy không hoàn toàn (CRi)
[d] Giá trị P từ phân tích chi bình phương Cochran-Mantel-Haenszel
[e] Đáp ứng toàn bộ = CR+CRi+nPR+PR
CR = đáp ứng hoàn toàn; CRi = đáp ứng hoàn toàn với phục hồi tuỷ không hoàn toàn; HR = tỷ số nguy hại; NE = không được đánh giá; nPR = đáp ứng một phần với lưch; PR = đáp ứng một phần

Hình 8: Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) ở bệnh nhân CLL trong Nghiên cứu CLL3011



https://trungtamthuoc.com/

Hiệu quả điều trị của IMBRUVICA kết hợp với venetoclax nhất quán trong nhóm CLL nguy cơ cao (đột biến TP53, mất đoạn 11q, hoặc IGHV không đột biến) với tỷ số nguy hại (HR) sống không tiến triển bệnh (PFS) là 0,23 [95% CI (0,13; 0,41)].

Dữ liệu sống còn toàn bộ chưa hoàn thiện. Với trung vị theo dõi 28 tháng, không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm điều trị với tổng số 23 ca tử vong: 11 (10,4%) trong nhóm IMBRUVICA kết hợp với venetoclax và 12 (11,4%) trong nhóm chlorambucil kết hợp với obinutuzumab với tỷ số nguy hại (HR) sống còn toàn bộ (OS) là 1,048 [95% CI (0,454; 2,419)]. Sau 6 tháng theo dõi thêm, số ca tử vong được báo cáo ở nhóm IMBRUVICA kết hợp với venetoclax và nhóm chlorambucil kết hợp với obinutuzumab lần lượt là 11 (10,4%) và 16 (15,2%) với tỷ số nguy hại sống còn toàn bộ ước tính là 0,760 [95% CI (0,352; 1,642)].

Bảng 10: Tỷ lệ bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) âm tính trong Nghiên cứu CLL3011

	Phân tích NGS[a]		Kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy[b]	
	IMBRUVICA + Venetoclax N=106	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**	**IMBRUVICA + Venetoclax N=106**	**Chlorambucil + Obinutuzumab N=105**
Tỷ lệ MRD âm tính				
Tủy xương, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95% CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
Giá trị P	<0,0001			
Máu ngoại vi, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95% CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
Tỷ lệ MRD âm tính tại thời điểm 3 tháng sau khi hoàn thành điều trị				
Tủy xương, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95% CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Máu ngoại vi, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95% CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

Giá trị P từ phân tích chỉ bình phương Cochran-Mantel-Haenszel. Giá trị P từ tỷ lệ MRD âm tính trong tủy xương bởi NGS là phân tích MRD chính.

[a] Dựa trên ngưỡng của 10^{-4} sử dụng một phân tích giải trình tự gen thế hệ mới (clonoSEQ)

[b] MRD được đánh giá bởi kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy của máu ngoại vi hoặc tủy xương dựa trên xét nghiệm trung tâm. Định nghĩa về tình trạng âm tính là <1 tế bào CLL trên 10 000 tế bào bạch cầu ($<1*10^4$).

CI khoảng tin cậy; NGS = giải trình tự gen thế hệ mới

12 tháng sau khi hoàn thành điều trị, tỷ lệ MRD âm tính trong máu ngoại vi là 49,1% (52/106) bởi phân tích NGS và 54,7% (58/106) bởi kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy ở bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA kết hợp với venetoclax và tại thời điểm tương ứng, tỷ lệ MRD âm tính trong máu ngoại vi là 12,4% (13/105) bởi phân tích NGS và 16,2% (17/105) bởi kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy ở bệnh nhân điều trị với chlorambucil kết hợp với obinutuzumab.

https://trungtamthuoc.com/

TLS được báo cáo ở 6 bệnh nhân điều trị với chlorambucil kết hợp với obinutuzumab và không có ca TLS nào được báo cáo ở nhóm bệnh nhân điều trị với IMBRUVICA kết hợp với venetoclax.

Tính an toàn và hiệu quả của phác đồ kết hợp với thời gian điều trị cố định giữa IMBRUVICA kết hợp với venetoclax trên bệnh nhân CLL chưa điều trị trước đó được đánh giá thêm trong một đoàn hệ của nghiên cứu 2 đoàn hệ (PCYC-1142-CA) pha 2, đa trung tâm. Nghiên cứu tuyển chọn bệnh nhân CLL chưa được điều trị trước đó từ 70 tuổi trở xuống. Nghiên cứu tuyển chọn 323 bệnh nhân, trong đó có 159 bệnh nhân được tuyển chọn dùng phác đồ kết hợp với thời gian điều trị cố định bao gồm 3 chu kỳ dùng IMBRUVICA đơn trị liệu sau đó kết hợp IMBRUVICA với venetoclax trong 12 chu kỳ (bao gồm lịch trình chỉnh liều 5 tuần). Mỗi chu kỳ là 28 ngày. Liều dùng IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày. Dùng venetoclax mỗi ngày, khởi đầu với liều 20 mg trong 1 tuần, tiếp đó dùng mỗi mức liều 50 mg, 100 mg, và 200 mg trong 1 tuần, sau đó liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 400 mg. Bệnh nhân được xác định tiến triển bởi tiêu chí IWCLL sau khi hoàn thành phác đồ kết hợp với thời gian điều trị cố định có thể được điều trị bằng IMBRUVICA đơn trị liệu.

Trung vị tuổi là 60 (khoảng 33 tới 71 tuổi), 67% là nam giới, và 92% là người da trắng. Tất cả các bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 0 (69%) hoặc 1 (31%). Ở thời điểm ban đầu, 13% bệnh nhân có mất đoạn 17p, 18% bệnh nhân có mất đoạn 11q, 17% bệnh nhân mất đoạn 17p/đột biến TP53, 56% bệnh nhân không đột biến IGHV và 19% bệnh nhân với nhiễm sắc thể đồ phức tạp. Tại thời điểm ban đầu, đánh giá nguy cơ hội chứng ly giải khối u, 21% bệnh nhân có tải trọng khối u lớn.

Sau 3 chu kỳ dùng IMBRUVICA đơn trị liệu trong trị liệu dẫn nhập, 1% bệnh nhân có tải trọng khối u lớn. Tải trọng khối u lớn được định nghĩa là bất kỳ hạch bạch huyết có kích thước ≥10 cm hoặc bất kỳ hạch bạch huyết có kích thước ≥5 cm và số lượng tế bào bạch huyết tuyệt đối $\geq 25 \times 10^9$/L.

Với trung vị 28 tháng theo dõi trong nghiên cứu, kết quả về hiệu quả của PCYC-1142-CA được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí IWCLL được thể hiện trong Bảng 11, và tỷ lệ bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) âm tính được thể hiện trong Bảng 12.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 11: Kết quả hiệu quả trong Nghiên cứu PCYC 1142-CA (Đoàn hệ của phác đồ kết hợp với thời gian điều trị cố định)

Tiêu chí[a]	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Không có mất đoạn 17p (N=136)	Tất cả (N=159)
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
95% CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
95% CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Thời gian trung vị của CR, tháng (khoảng)[d]	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

[a] Dựa trên đánh giá IRC
[b] Đáp ứng toàn bộ = CR + CRi + nPR + PR
[c] Bao gồm 3 bệnh nhân đạt một đáp ứng hoàn toàn với hồi phục tuỷ không hoàn toàn (CRi)
[d] A "+" dấu hiệu chỉ quan sát kiểm duyệt

CR = đáp ứng hoàn toàn; CRi = đáp ứng hoàn toàn với phục hồi tuỷ không hoàn toàn; nPR = đáp ứng một phần với hạch ; PR = đáp ứng một phần; NE = không được đánh giá

Bảng 12: Tỷ lệ bệnh tồn dư tối thiểu (MRD) âm tính trong Nghiên cứu PCYC 1142-CA (Đoàn hệ của phác đồ kết hợp với thời gian điều trị cố định)

Tiêu chí	IMBRUVICA + Venetoclax	
	Không có mất đoạn 17p (N=136)	Tất cả (N=159)
Tỷ lệ MRD âm tính		
Tủy xương, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95% CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Máu ngoại vi, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95% CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
Tỷ lệ MRD âm tính tại 3 tháng sau khi hoàn thành điều trị		
Tủy xương, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95% CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Máu ngoại vi, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95% CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD được đánh giá bởi kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy ở máu ngoại vi hoặc tủy xương dựa trên xét nghiệm trung tâm. Định nghĩa về tình trạng âm tính là <1 tế bào CLL trên 10.000 tế bào bạch cầu ($<1 \times 10^{-4}$).
CI = khoảng tin cậy

https://trungtamthuoc.com/

Trong các bệnh nhân mất đoạn 17p/đột biến TP53 (n=27) trong nghiên cứu PCYC-1142-CA tỷ lệ đáp ứng toàn bộ dựa trên đánh giá IRC là 96,3%; tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 55,6% và thời gian trung vị của đáp ứng hoàn toàn chưa đạt được (khoảng 4,3 tới 22,6 tháng). 3 tháng sau khi hoàn thành điều trị, tỷ lệ MRD âm tính ở tủy xương và máu ngoại vi ở bệnh nhân mất đoạn 17p/đột biến TP53 lần lượt là 40,7% và 59,3%.

Không có TLS được báo cáo ở bệnh nhân điều trị IMBRUVICA kết hợp với venetoclax.

Bệnh nhân CLL đã nhận ít nhất một trị liệu trước đó
Đơn trị liệu
Đã chứng minh tính an toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trên bệnh nhân CLL trong một nghiên cứu không đối chứng và một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng. Một nghiên cứu nhãn mở, đa trung tâm (PCYC-1102-CA) bao gồm 51 bệnh nhân CLL tái phát hoặc kháng trị đã dùng 420 mg IMBRUVICA một lần mỗi ngày. IMBRUVICA được chỉ định cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Trung vị tuổi là 68 tuổi (khoảng: từ 37 đến 82 tuổi), trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 80 tháng, và trung vị số lượng trị liệu trước đó là 4 (khoảng: từ 1 đến 12 trị liệu), bao gồm 92,2% với thuốc tương tự nucleoside trước đó, 98,0% với rituximab trước đó, 86,3% với một thuốc alkyl hóa trước đó, 39,2% với bendamustine trước đó và 19,6% với ofatumumab trước đó. Tại thời điểm ban đầu, 39,2% bệnh nhân với giai đoạn Rai IV; 45,1% có bệnh lan rộng (≥ 5 cm); 35,3% có mất đoạn 17p và 31,4% có mất đoạn 11q.

Đã đánh giá ORR theo tiêu chí IWCLL 2008 bởi các nghiên cứu viên và IRC. Tại trung vị thời gian theo dõi 16,4 tháng, ORR đánh giá bởi IRC cho 51 bệnh nhân tái phát hoặc kháng trị là 64,7% (khoảng tin cậy (CI) 95%: 50,1%; 77,6%), tất cả các đáp ứng một phần (PR). ORR bao gồm cả đáp ứng một phần với tăng lympho bào là 70,6%. Trung vị thời gian đến khi đáp ứng là 1,9 tháng. Thời gian đáp ứng (DOR) trong khoảng từ 3,9 đến 24,2+ tháng. Trung vị DOR chưa đạt được.

Một nghiên cứu Pha 3 ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở so sánh IMBRUVICA với ofatumumab (PCYC-1112-CA) được tiến hành trên bệnh nhân CLL tái phát hoặc kháng trị. Bệnh nhân (n = 391) được lựa chọn ngẫu nhiên 1:1 để điều trị hoặc IMBRUVICA 420 mg một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được, hoặc ofatumumab đến 12 liều (300/2 000 mg). 57 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng ofatumumab được chuyển sang dùng IMBRUVICA sau khi bệnh tiến triển. Trung vị tuổi là 67 tuổi (khoảng: từ 30 đến 88 tuổi), 68% là nam giới, và 90% là da trắng. Tại thời điểm ban đầu tất cả bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG là 0 hoặc 1. Trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 91 tháng và trung vị số lượng điều trị trước đó là 2 (khoảng: từ 1 đến 13 điều trị). Tại thời điểm ban đầu, 58% bệnh nhân có ít nhất một khối u ≥ 5 cm. 32% bệnh nhân có mất đoạn 17p (với 50% bệnh nhân mất đoạn 17p/đột biến TP53), 24% có mất đoạn 11q và 47% bệnh nhân không đột biến IGHV.

Sống không tiến triển bệnh (PFS) được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí IWCLL cho thấy 78% giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ tử vong hoặc tiến triển bệnh ở bệnh nhân trong nhóm IMBRUVICA. Phân tích sống còn toàn bộ (OS) cho thấy 57% giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ tử vong ở bệnh nhân trong nhóm IMBRUVICA. Kết quả về hiệu quả cho Nghiên cứu PCYC-1112-CA được trình bày trong Bảng 13.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 13: Kết quả về hiệu quả cho bệnh nhân bị bệnh bạch cầu mạn tính dòng lympho (Nghiên cứu PCYC-1112-CA)

Tiêu chí	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Trung vị PFS	Chưa đạt được	8,1 tháng
	HR = 0,215 [CI 95%: 0,146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [CI 95%: 0,238; 0,789][b] HR = 0,387 [CI 95%: 0,216; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR bao gồm PR với tăng số lượng tế bào lympho[d] (%)	62,6	4,1

HR = tỷ số nguy hại; CI = khoảng tin cậy; ORR= tỷ lệ đáp ứng toàn bộ; OS= sống còn toàn bộ; PFS= sống không tiến triển bệnh; PR = đáp ứng một phần

[a] Trung vị OS chưa đạt được cho hai nhóm. p < 0,005 cho OS.

[b] Bệnh nhân ngẫu nhiên dùng ofatumumab bị kiểm định (censored) khi bắt đầu IMBRUVICA nếu áp dụng.

[c] Phân tích độ nhạy ở những bệnh nhân được chuyển từ nhóm ofatumumab đã không bị kiểm định (censored) tại ngày dùng liều IMBRUVICA đầu tiên.

[d] Theo IRC. Cần lặp lại chụp cắt lớp (CT scan) để khẳng định đáp ứng.

[e] Tất cả PR đạt được: p < 0,0001 cho ORR.

Trung vị thời gian theo dõi trong nghiên cứu = 9 tháng

Hiệu quả là tương tự ở tất cả các phân nhóm thử nghiệm, bao gồm bệnh nhân có và không có mất đoạn 17p, một yếu tố phân tầng được xác định trước (Bảng 14).

Bảng 14: Phân tích phân nhóm của sống không tiến triển bệnh (Nghiên cứu PCYC-1112-CA)

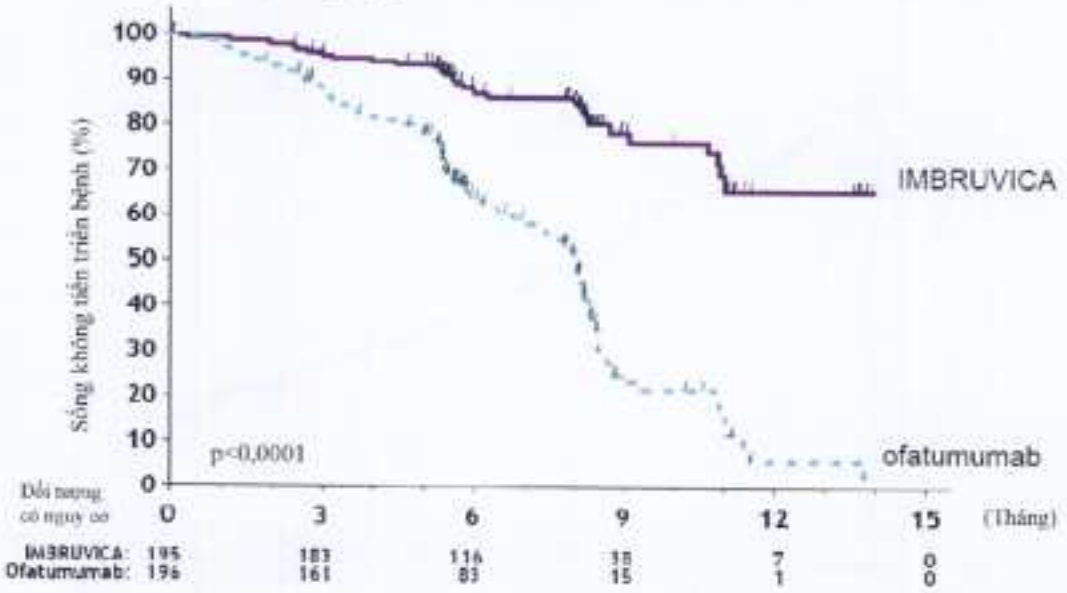
	N	Tỷ số nguy hại	CI 95%
Tất cả các đối tượng	391	0,210	(0,143; 0,308)
Mất đoạn 17P			
Có	127	0,247	(0,136; 0,450)
Không	264	0,194	(0,117; 0,323)
Bệnh kháng trị với chất tương tự purine			
Có	175	0,178	(0,100; 0,320)
Không	216	0,242	(0,145; 0,404)
Tuổi			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Số điều trị trước đó			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bệnh lan rộng (bulky disease)			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Tỷ số nguy hại dựa trên phân tích không phân tầng

https://trungtamthuoc.com/

Đường cong Kaplan-Meier đối với sống không tiến triển bệnh (PFS) được trình bày tại Hình 9.

Hình 9: Đường cong Kaplan-Meier của sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1112- CA



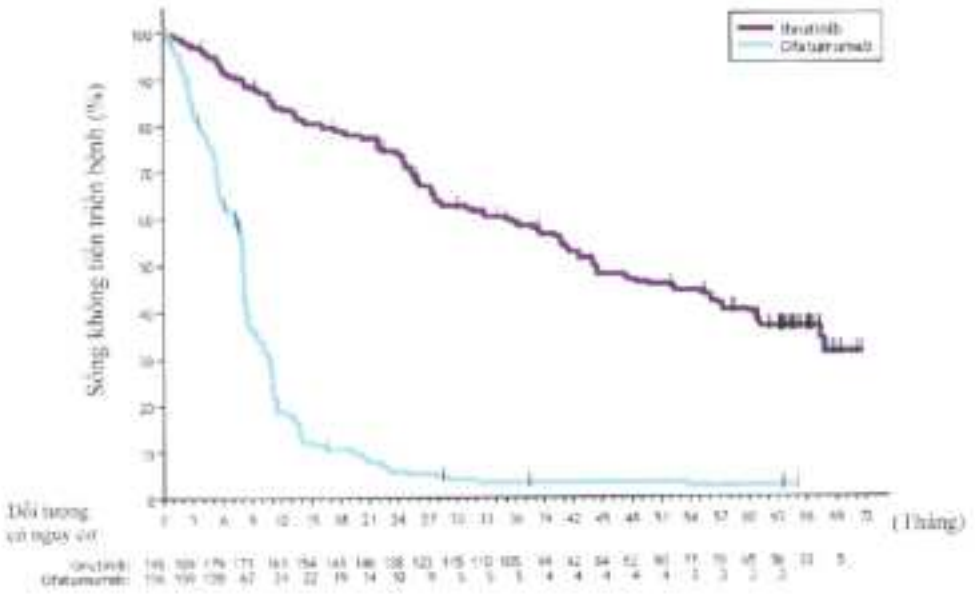
Phân tích cuối cùng với thời gian theo dõi 65 tháng

Đã quan sát thấy giảm 85% nguy cơ tử vong hoặc tiến triển bệnh qua đánh giá của nghiên cứu viên trên những bệnh nhân ở nhóm dùng IMBRUVICA với trung vị thời gian theo dõi của nghiên cứu là 65 tháng trong Nghiên cứu PCYC-1112-CA. Trung vị sống không tiến triển bệnh được đánh giá bởi nghiên cứu viên theo tiêu chí IWCLL tương ứng lần lượt là 44,1 tháng [khoảng tin cậy (CI) 95% (38,47; 56,18)] ở nhóm dùng IMBRUVICA và 8,1 tháng [khoảng tin cậy (CI) 95% (7,79; 8,25)] ở nhóm dùng ofatumumab; Tỷ số nguy hại (HR) = 0,15 [khoảng tin cậy (CI) 95% (0,11; 0,20)]. Đường cong Kaplan-Meier được cập nhật đối với tiêu chí sống không tiến triển bệnh được trình bày trong Hình 10. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ được đánh giá bởi nghiên cứu viên ở nhóm dùng IMBRUVICA là 87,7 % so với 22,4% ở nhóm dùng ofatumumab. Tại thời điểm phân tích cuối cùng, có 133 (67,9%) trong số 196 bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên ban đầu ở nhóm dùng ofatumumab sau đó được chuyển sang điều trị bằng ibrutinib. Trung vị sống không tiến triển bệnh 2 được đánh giá bởi nghiên cứu viên (thời gian từ khi chọn ngẫu nhiên cho tới biến cố sống không tiến triển bệnh sau lần trị liệu chống khối u tiếp theo lần đầu) theo tiêu chí IWCLL tương ứng lần lượt là 65,4 tháng [khoảng tin cậy (CI) 95% (51,61; không ước lượng được] ở nhóm dùng IMBRUVICA và 38,5 tháng [khoảng tin cậy (CI) 95% (19,98; 47,24)] ở nhóm dùng ofatumumab; HR=0,54 [khoảng tin cậy (CI) 95% (0,41; 0,71)]. Trung vị sống còn toàn bộ là 67,7 tháng [khoảng tin cậy (CI) 95% (61,0; không ước lượng được)] ở nhóm dùng IMBRUVICA.

Hiệu quả điều trị của ibrutinib trong Nghiên cứu PCYC-1112-CA nhất quán giữa những bệnh nhân có nguy cơ cao về mất đoạn 17p/đột biến TP53, mất đoạn 11q, và/hoặc không đột biến IGHV.

https://trungtamthuoc.com/

Hình 10: Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1112-CA tại Phân tích cuối cùng với thời gian theo dõi 65 tháng



Điều trị kết hợp

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trên bệnh nhân CLL đã điều trị trước đó được đánh giá thêm trong một nghiên cứu Pha 3, ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi của IMBRUVICA kết hợp với BR so với giả dược + BR (Nghiên cứu CLL3001). Bệnh nhân (n = 578) được phân ngẫu nhiên 1:1 IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày hoặc giả dược kết hợp với BR cho đến khi bệnh tiến triển, hoặc độc tính không chấp nhận được. Tất cả bệnh nhân dùng BR tối đa trong 6 chu kỳ 28 ngày. Bendamustine được dùng liều 70 mg/m^2 truyền tĩnh mạch trong 30 phút cho Chu kỳ 1, Ngày 2 và 3, cho Chu kỳ 2-6, Ngày 1 và 2 đến 6 chu kỳ. Rituximab được dùng một liều 375 mg/m^2 trong Chu kỳ đầu, Ngày 1, và 500 mg/m^2 trong Chu kỳ 2 đến 6, Ngày 1. Chín mươi bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng giả dược + BR đã chuyển sang dùng IMBRUVICA sau khi IRC xác định bệnh tiến triển. Trung vị tuổi là 64 tuổi (khoảng: từ 31 đến 86 tuổi), 66% là nam giới, và 91% là da trắng. Tất cả bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 0 hoặc 1. Trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 6 năm và trung vị số trị liệu trước đó là 2 (khoảng: từ 1 đến 11 trị liệu). Tại thời điểm ban đầu, 56% bệnh nhân có ít nhất một khối u ≥ 5 cm, 26% có mất đoạn 11q.

Sống không tiến triển bệnh (PFS) được đánh giá bởi IRC theo tiêu chí IWCLL. Kết quả về hiệu quả của Nghiên cứu CLL3001 được trình bày trong Bảng 15.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 15: Kết quả về hiệu quả trên bệnh nhân bạch cầu u lympho mạn tính (Nghiên cứu CLL3001)

Tiêu chí	IMBRUVICA + BR N = 289	Giả dược + BR N = 289
PFS[a]		
Trung vị (CI 95%), tháng	Chưa đạt được	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [CI 95%: 0,150; 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR = 0,628 [CI 95%: 0,385; 1,024]	

CI = khoảng tin cậy; HR = tỷ số nguy hại; ORR= tỷ lệ đáp ứng toàn bộ; OS= sống còn toàn bộ; PFS= sống không tiến triển bệnh

[a] IRC đánh giá.

[b] IRC đánh giá, ORR (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng hoàn toàn với hồi phục tủy xương không toàn bộ, đáp ứng hạch một phần, đáp ứng một phần).

[c] Trung vị OS không đạt được cho cả hai nhóm.

Bệnh tăng macroglobulin huyết (Waldenström's macroglobulinaemia-WM)
Đơn trị liệu

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA trong WM (u lympho lymphoplasmacytic tiết IgM) được đánh giá trong một thử nghiệm đơn nhánh, đa trung tâm, nhãn mở trên 63 bệnh nhân đã điều trị trước đó. Trung vị tuổi là 63 tuổi (khoảng: từ 44 đến 86 tuổi), 76% là nam giới, và 95% là da trắng. Tất cả bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG thời điểm ban đầu là 0 hoặc 1. Trung vị thời gian từ khi chẩn đoán là 74 tháng, và trung vị số trị liệu trước đó là 2 (khoảng: 1 đến 11 trị liệu). Tại thời điểm ban đầu, trung vị giá trị IgM huyết thanh là 3,5 g/dL, và 60% bệnh nhân bị thiếu máu (haemoglobin ≤ 11 g/dL hoặc 6,8 mmol/L).

Uống IMBRUVICA liều 420 mg một lần mỗi ngày cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Tiêu chí chính của nghiên cứu này là ORR theo đánh giá của nghiên cứu viên. ORR và DOR đã được đánh giá bằng cách sử dụng tiêu chí của Hội nghị Quốc tế lần thứ ba về bệnh tăng macroglobulin huyết Waldenström. Đáp ứng với IMBRUVICA được trình bày ở Bảng 16.

Bảng 16: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) và thời gian đáp ứng (DOR) ở bệnh nhân WM

	Tổng số (N = 63)
ORR (%)	87,3
CI 95% (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Trung vị DOR tháng (khoảng)	NR (0,03+; 18,8+)

CI = khoảng tin cậy; DOR= thời gian đáp ứng; NR = chưa đạt được; MR = đáp ứng không đáng kể; PR = đáp ứng một phần; VGPR = đáp ứng một phần rất tốt; ORR = MR+PR+VGPR
Trung vị thời gian theo dõi trong nghiên cứu = 14,8 tháng

Trung vị thời gian đến khi đạt đáp ứng là 1,0 tháng (khoảng: 0,7 đến 13,4 tháng).

https://trungtamthuoc.com/

Kết quả về hiệu quả cũng được đánh giá bởi Hội đồng đánh giá độc lập (IRC) cho thấy ORR là 83% với tỷ lệ đáp ứng một phần rất tốt (VGPR) 11% và tỷ lệ đáp ứng một phần (PR) 51%.

Điều trị kết hợp

An toàn và hiệu quả của IMBRUVICA ở những bệnh nhân bị bệnh tăng macroglobulin huyết (WM) được đánh giá thêm ở những bệnh nhân chưa từng điều trị hoặc đã điều trị WM trước đó trong một nghiên cứu Pha 3, mù đôi, đa trung tâm, ngẫu nhiên của IMBRUVICA kết hợp với rituximab so với giả dược kết hợp với rituximab (PCYC-1127-CA). Bệnh nhân (n=150) được lựa chọn ngẫu nhiên 1:1 dùng IMBRUVICA 420 mg mỗi ngày hoặc giả dược kết hợp với rituximab cho tới khi tiến triển bệnh hoặc độc tính không chấp nhận được. Dùng rituximab liều 375 mg/m^2 hàng tuần trong 4 tuần liên tiếp (tuần 1-4) tiếp theo bởi đợt điều trị thứ 2 dùng rituximab hàng tuần trong 4 tuần liên tiếp (tuần 17-20).

Trung vị tuổi là 69 tuổi (khoảng, từ 36 đến 89 tuổi), 66% là nam giới, và 79% là da trắng. 93% bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 0 hoặc 1, và 7% bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 2. 45% bệnh nhân chưa được điều trị, và 55% bệnh nhân đã điều trị trước đó. Trung vị thời gian kể từ khi chẩn đoán là 52,6 tháng (bệnh nhân chưa được điều trị= 6,5 tháng và bệnh nhân đã điều trị trước đó= 94,3 tháng). Trong số các bệnh nhân đã từng điều trị, trung vị số điều trị trước đó là 2 (khoảng, từ 1 đến 6 trị liệu). Tại thời điểm ban đầu, giá trị IgM huyết thanh trung vị là 3,2 g/dL (khoảng, từ 0,6 đến 8,3 g/dL), 63% bệnh nhân thiếu máu (haemoglobin <11 g/dL hoặc 6,8 mmol/L) và đột biến MYD88 L265P xuất hiện ở 77% bệnh nhân, không thấy ở 13% bệnh nhân, và 9% bệnh nhân không thể đánh giá về tình trạng đột biến.

Theo phân tích ban đầu, với trung vị theo dõi là 26,5 tháng, tỷ số nguy hại về PFS theo đánh giá bởi IRC là 0,20 [95% CI (0,11; 0,38)]. Tỷ số nguy hại về PFS cho bệnh nhân chưa điều trị, bệnh nhân đã điều trị trước đó, và bệnh nhân có hoặc không có đột biến MYD88 L265P là nhất quán với tỷ số nguy hại sống không tiến triển bệnh cho nhóm dân số ITT.

Đã quan sát thấy các phản ứng độ 3 hoặc 4 liên quan đến truyền thuốc ở 1% bệnh nhân dùng IMBRUVICA + rituximab và 16% bệnh nhân dùng giả dược + rituximab.

Tình trạng bùng phát khối u (tumour flare) dưới dạng tăng IgM xảy ra ở 8,0% bệnh nhân trong nhóm dùng IMBRUVICA+rituximab và 46,7% trong nhóm dùng giả dược + rituximab.

Phân tích cuối cùng với thời gian theo dõi 63 tháng

Với thời gian theo dõi toàn bộ là 63 tháng, các kết quả về hiệu quả theo đánh giá của IRC tại thời điểm phân tích cuối cùng cho nghiên cứu PCYC-1127-CA được trình bày trong Bảng 17 và đường cong Kaplan-Meier cho PFS được trình bày trong Hình 11. Tỷ số nguy hại về PFS cho bệnh nhân chưa điều trị (0,31 [95% CI (0,14; 0,69)]) và bệnh nhân đã điều trị trước đó (0,22 [95% CI (0,11; 0,43)]) nhất quán với tỷ số nguy hại về PFS cho nhóm dân số ITT.

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 17: Kết quả về hiệu quả trong Nghiên cứu PCYC-1127-CA (Phân tích cuối cùng*)

Tiêu chí	IMBRUVICA+R N=75	Giả dược +R N=75
Sống không tiến triển bệnh[a,b]		
Số lượng biến cố (%)	22 (29)	50 (67)
Trung vị (CI 95%), tháng	Chưa đạt được	20,3 (13,0; 27,6)
HR (CI 95%)	0,25 (0,15; 0,42)	
Giá trị P	<0,0001	
Thời gian đến trị liệu tiếp theo		
Trung vị (CI 95%), tháng	Chưa đạt được	18,1 (11,1; 33,1)
HR (CI 95%)	0,1 (0,05; 0,21)	
Đáp ứng toàn bộ tốt nhất (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ[c] (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Trung vị thời gian đáp ứng toàn bộ, tháng (khoảng giá trị)	Chưa đạt được (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Tỷ lệ đáp ứng (CR, VGPR, PR)[c,d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Trung vị thời gian đáp ứng, tháng (khoảng giá trị)	Chưa đạt được (1,9+; 58,9+)	Chưa đạt được (4,6; 49,7+)
Tỷ lệ cải thiện Haemoglobin được duy trì[e,*] (%)	77,3	42,7

CI=khoảng tin cậy; CR=đáp ứng hoàn toàn; HR=tỷ số nguy hại; MR=đáp ứng không đáng kể; PR=đáp ứng một phần; R=Rituximab; VGPR=đáp ứng một phần rất tốt

* Trung vị thời gian theo dõi của nghiên cứu là 49,7 tháng.

[a] IRC được đánh giá.

[b] Ước tính PFS 4 năm là 70,6% [95% CI (58,1; 80,0)] ở nhóm IMBRUVICA + R so với 25,3% [95% CI (15,3; 36,6)] ở nhóm giả dược + R.

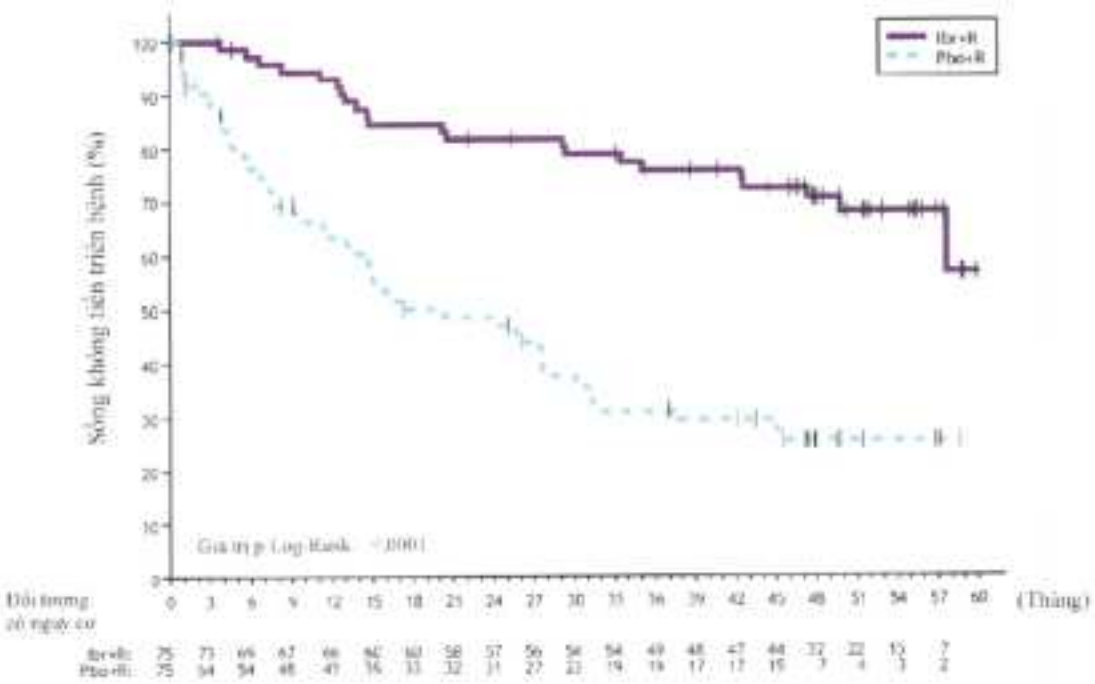
[c] Giá trị p liên quan tới tỷ lệ đáp ứng <0,0001.

[d] Tỷ lệ đáp ứng là 76% so với 41% trong nhóm bệnh nhân chưa điều trị và 76% so với 22% trong nhóm bệnh nhân đã từng điều trị trước đây trong nhóm IMBRUVICA + R so với nhóm giả dược + R tương ứng.

[e] Được xác định tăng ≥2 g/dL trên mức ban đầu không tính đến giá trị ban đầu, hoặc tăng đến >11 g/dL với cải thiện ≥0,5 g/dL nếu mức ban đầu ≤11 g/dL.

https://trungtamthuoc.com/

Hình 11: Đường cong Kaplan-Meier về sống không tiến triển bệnh (PFS) (nhóm dân số ITT) trong Nghiên cứu PCYC-1127-CA (Phân tích cuối cùng)



Nghiên cứu PCYC-1127-CA có một nhánh dùng đơn trị liệu riêng biệt gồm 31 bệnh nhân điều trị WM trước đó mà thất bại với trị liệu chứa rituximab trước đó và đã nhận đơn trị liệu IMBRUVICA. Trung vị tuổi là 67 tuổi (khoảng, từ 47 đến 90 tuổi), 81% bệnh nhân có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 0 hoặc 1, và 19% có tình trạng hoạt động theo ECOG ban đầu là 2. Trung vị số điều trị trước đó là 4 (khoảng, từ 1 đến 7 trị liệu). Thời gian theo dõi toàn bộ là 61 tháng, đã quan sát thấy tỷ lệ đáp ứng theo đánh giá của IRC trong Nghiên cứu đơn trị liệu PCYC-1127-CA là 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). Trung vị khoảng thời gian đáp ứng là 33 tháng (khoảng, từ 2,4 đến 60,2+ tháng). Đã quan sát thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ theo đánh giá của IRC trong nhóm đơn trị liệu là 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). Với trung vị thời gian theo dõi đáp ứng toàn bộ là 39 tháng (khoảng 2,07 đến 60,2+ tháng).

Nhóm dân số trẻ em

Tính an toàn, hiệu quả và dược động học của IMBRUVICA ở bệnh nhân trẻ em và thanh thiếu niên bị u lympho không Hodgkin tế bào B trưởng thành kháng trị hoặc tái phát được đánh giá trong nghiên cứu 2 phần, Pha 3 (LYM3003) nhãn mở, đa trung tâm, của IMBRUVICA kết hợp với phác đồ rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide và dexamethasone (RICE) hoặc phác đồ rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatin, idarubicin, và dexamethasone (RVICI), như là trị liệu nền.

https://trungtamthuoc.com/

Phần 1 của nghiên cứu (21 bệnh nhân từ 3 tới 17 tuổi) được đánh giá về liều để sử dụng trong phần 2 (51 bệnh nhân từ 3 tới 19 tuổi) (xem mục 5.2).

Trong phần 2, bệnh nhân được phân ngẫu nhiên 2:1 để dùng hoặc IMBRUVICA liều hàng ngày 440 mg/m^2 (dưới 12 tuổi) hoặc 329 mg/m^2 (từ 12 tuổi trở lên) với trị liệu nền, hoặc trị liệu nền đơn lẻ cho đến khi hoàn thành 3 chu kỳ trị liệu, ghép tủy xương, bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Tiêu chí chính về sự vượt trội của tiêu chí sống không biến cố (EFS) không đạt được để cho thấy không có thêm lợi ích khi bổ sung ibrutinib vào RICE hoặc RVICI (xem mục 4.2).

5.2 Đặc tính dược động học

Hấp thu

Ibrutinib được hấp thu nhanh sau uống với trung vị T_{max} từ 1 đến 2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối trong tình trạng đói (n = 8) là 2,9% (CI 90% = 2,1 - 3,9) và tăng gấp đôi khi dùng cùng thức ăn. Dược động học của ibrutinib không thay đổi đáng kể ở bệnh nhân u ác tính tế bào B. Nồng độ ibrutinib tăng khi dùng liều lên đến 840 mg. Đã ghi nhận AUC ở trạng thái ổn định trên bệnh nhân dùng liều 560 mg là 953 ± 705 ng h/mL (trung bình ± độ lệch chuẩn). Sử dụng ibrutinib trong tình trạng đói, nồng độ (AUC_{last}) đạt khoảng 60% so với 30 phút trước, 30 phút sau (tình trạng no) hoặc 2 giờ sau bữa sáng giàu chất béo.

Ibrutinib có độ hòa tan phụ thuộc pH, với độ hòa tan thấp hơn khi pH cao hơn. Ở người khỏe mạnh lúc đói dùng ibrutinib liều duy nhất 560 mg sau khi dùng omeprazole liều 40 mg một lần mỗi ngày trong 5 ngày, so với dùng ibrutinib đơn độc, tỷ lệ hình học trung bình (geometric mean ratios) (CI 90%) của AUC_{0-24}, AUC_{last}, và C_{max} tương ứng là 83% (68-102%), 92% (78-110%), và 38% (26-53%).

Phân bố

In vitro, sự gắn kết có hồi phục của ibrutinib với protein huyết tương người là 97,3 % và không phụ thuộc nồng độ trong khoảng 50 đến 1 000 ng/mL. Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định ($V_{d,ss}/F$) xấp xỉ khoảng 10 000 L.

Chuyển hóa

Ibrutinib được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 tạo thành một chất chuyển hóa dihydrodiol với hoạt tính ức chế BTK thấp hơn khoảng 15 lần so với ibrutinib. Mối liên quan với CYP2D6 trong chuyển hóa ibrutinib dường như là tối thiểu.

Do đó, không cần thận trọng ở bệnh nhân có kiểu gen CYP2D6 khác.

Thải trừ

Độ thanh thải biểu kiến (CL/F) khoảng 1 000 L/giờ. Thời gian bán hủy của ibrutinib là 4 đến 13 giờ.

Sau liều uống duy nhất [^{14}C]-ibrutinib được đánh dấu phóng xạ ở người khỏe mạnh, khoảng 90% hoạt chất đánh dấu phóng xạ đã được bài tiết trong vòng 168 giờ, với hầu hết (80%) bài tiết trong phân và dưới 10% trong nước tiểu. Ibrutinib không chuyển hóa chiếm khoảng 1% sản phẩm bài tiết được đánh dấu phóng xạ trong phân và không có trong nước tiểu.

https://trungtamthuoc.com/

Nhóm dân số đặc biệt

Cao tuổi

Dược động học quần thể cho thấy tuổi tác không ảnh hưởng đáng kể đến thanh thải ibrutinib từ tuần hoàn.

Bệnh nhân nhi

Dữ liệu dược động học cho thấy nồng độ ibrutinib ở trẻ em bị u lympho không Hodgkin tế bào B trưởng thành kháng trị hoặc tái phát, từ 12 tuổi trở lên dùng liều hàng ngày 329 mg/m^2 và từ 3 tuổi đến dưới 12 tuổi dùng liều hàng ngày 440 mg/m^2, nhìn chung nằm trong khoảng nồng độ quan sát được ở người lớn dùng liều hàng ngày 560 mg.

Giới tính

Dữ liệu dược động học dân số cho thấy giới tính không ảnh hưởng đáng kể đến thanh thải ibrutinib từ tuần hoàn.

Chủng tộc

Không có đủ dữ liệu để đánh giá tác dụng tiềm tàng của yếu tố chủng tộc đến dược động học ibrutinib.

Thể trọng

Dữ liệu dược động học quần thể cho thấy thể trọng (khoảng: 41-146 kg; trung bình [SD]: 83 [19 kg]) có ảnh hưởng không đáng kể đến sự thanh thải ibrutinib.

Suy thận

Ibrutinib được thanh thải tối thiểu ở thận; thải trừ qua nước tiểu của các chất chuyển hóa < 10% liều dùng. Chưa tiến hành nghiên cứu chuyên biệt ở bệnh nhân suy thận. Không có dữ liệu trên bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh nhân lọc máu (xem mục 4.2).

Suy gan

Ibrutinib được chuyển hóa tại gan. Đã tiến hành một thử nghiệm về suy gan trên đối tượng không ung thư dùng liều duy nhất 140 mg trong tình trạng đói. Ảnh hưởng suy giảm chức năng gan thay đổi đáng kể giữa các cá thể, nhưng đã ghi nhận nồng độ ibrutinib (AUC_{inf}) tăng trung bình là 2,7; 8,2; và 9,8 lần tương ứng ở đối tượng suy gan nhẹ (n = 6, Child-Pugh loại A), trung bình (n = 10, Child-Pugh loại B) và nặng (n =8, Child Pugh loại C). Phần ibrutinib tự do cũng tăng theo mức độ suy gan, tương ứng 3,0; 3,8 và 4,8% ở đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng so với 3,3% trong huyết tương đạt được ở đối tượng khỏe mạnh trong nghiên cứu này. Tăng tương ứng nồng độ ibrutinib không liên kết ($AUC_{inf,unbound}$) ước tính từ 4,1; 9,8 và 13 lần ở đối tượng suy gan nhẹ, trung bình và nặng (xem mục 4.2).

Sử dụng đồng thời với chất ức chế cơ chế vận chuyển

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy ibrutinib không phải là cơ chất của P-gp, hoặc chất vận chuyển chính nào khác, ngoại trừ OCT2. Chất chuyển hóa dihydrodiol và các chất chuyển hóa khác là cơ chất của P-gp. *In vitro* ibrutinib ức chế P-gp và BCRP (xem mục 4.5).

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Đã gặp những biến cố có hại sau đây trong các nghiên cứu kéo dài 13 tuần ở chuột cống và chó. Đã thấy ibrutinib gây ảnh hưởng trên hệ tiêu hóa (phân nát/tiêu chảy và/hoặc viêm) và

https://trungtamthuoc.com/

giảm số lượng kích thước nang bạch huyết (lymphoid depletion) ở chuột cống và chó với Nồng độ không quan sát thấy tác dụng có hại (NOAEL- No Observed Adverse Effect Level) 30 mg/kg/ngày ở cả hai loài. Dựa trên nồng độ trung bình (AUC) tại liều dùng trên lâm sàng 560 mg/ngày, tỷ lệ AUC là 2,6 và 21 tại NOAEL ở chuột cống đực và cái, và 0,4 và 1,8 tại NOAEL ở chó đực và cái, tương ứng. Mức độ ảnh hưởng thấp nhất quan sát được (LOEL-Lowest Observed Effect Level) (60 mg/kg/ngày) ở chó là 3,6 lần (đực) và 2,3 lần (cái). Ở chuột cống, teo tế bào nang tụy mức độ trung bình (được coi là tác dụng có hại) đã ghi nhận với liều ≥ 100 mg/kg ở chuột cống đực (nồng độ AUC gấp 2,6 lần) và không quan sát thấy ở chuột cống cái với liều lên đến 300 mg/kg/ngày (nồng độ AUC gấp 21,3 lần). Giảm mức độ nhẹ xương xốp và xương đặc đã được ghi nhận ở chuột cống cái với liều ≥ 100 mg/kg/ngày (nồng độ AUC gấp 20,3 lần). Tất cả phát hiện trên đường tiêu hóa, bạch huyết và xương hồi phục sau giai đoạn hồi phục 6 -13 tuần. Những phát hiện trên tụy hồi phục một phần trong thời gian phục hồi tương tự.

Chưa tiến hành nghiên cứu độc tính ở trẻ vị thành niên.

Tính sinh ung thư/độc tính gen
Ibrutinib không có đặc tính sinh ung thư trong một nghiên cứu kéo dài 6 tháng trên chuột nhắt chuyển gen (Tg.rasH2) được cho uống liều lên đến 2 000 mg/kg/ngày với nồng độ gấp khoảng 23 lần (chuột đực) tới 37 lần (chuột cái) so với nồng độ AUC của ibrutinib trên người với liều 560 mg mỗi ngày.
Ibrutinib không có đặc tính độc gen khi nghiên cứu trên vi khuẩn, tế bào động vật có vú hoặc trên chuột nhắt.

Độc tính về sinh sản
Trên chuột cống mang thai, ibrutinib với liều 80 mg/kg/ngày đã gây tăng mất thai và tăng dị tật trên tạng (tim và mạch máu chính) và thay đổi hệ xương với nồng độ tăng 14 lần AUC so với bệnh nhân dùng liều hàng ngày 560 mg. Tại liều ≥ 40 mg/kg/ngày, ibrutinib liên quan đến giảm trọng lượng thai (tỷ lệ AUC ≥ 5,6 khi so sánh với liều hàng ngày 560 mg cho bệnh nhân). Hậu quả, NOAEL của phôi là 10 mg/kg/ngày (khoảng 1,3 lần AUC của ibrutinib tại liều hàng ngày 560 mg) (xem mục 4.6).

Ở thỏ mang thai, ibrutinib với liều 15 mg/kg/ngày hoặc cao hơn liên quan đến bất thường hệ xương (mềm xương ức) và ibrutinib với liều 45 mg/kg/ngày liên quan đến tăng mất phôi thai. Ibrutinib gây dị tật ở thỏ với liều 15 mg/kg/ngày (khoảng 2 lần nồng độ (AUC) ở bệnh nhân MCL dùng ibrutinib liều mỗi ngày 560 mg và 2,8 lần nồng độ ở bệnh nhân CLL hoặc WM dùng ibrutinib liều 420 mg mỗi ngày). Hậu quả, NOAEL của phôi là 5 mg/kg/ngày (khoảng 0,7 lần AUC của ibrutinib với một liều 560 mg mỗi ngày) (xem mục 4.6).

Khả năng sinh sản
Không quan sát thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở chuột cống đực hoặc cái với liều tối đa nghiên cứu 100 mg/kg/ngày (liều tương đương ở người [HED] 16 mg/kg/ngày).

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Tiêu chuẩn chất lượng
Tiêu chuẩn cơ sở.

https://trungtamthuoc.com/

6.2 Tính tương kỵ
Không áp dụng.

6.3 Hạn dùng
24 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản
Bảo quản dưới 30°C.

6.5 Bản chất và quy cách của bao bì đóng gói
Mỗi vỉ bìa cứng chứa hai vỉ với 5 viên nén bao phim mỗi vỉ. Mỗi hộp chứa 3 vỉ (30 viên nén bao phim).

6.6 Thận trọng đặc biệt khi tiêu huỷ
Thuốc không sử dụng hoặc phần bỏ đi phải được huỷ bỏ theo đúng yêu cầu của ngành y tế địa phương.

7. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Sản xuất tại: Cilag AG, Hochstrasse 201, 8200 Schaffhausen, Thụy Sỹ

Đóng gói và xuất xưởng tại: Janssen Cilag S.P.A., Via C. Janssen (loc. Borgo S. Michele)-04100 Latina (LT), Ý

8. Cơ sở đăng ký: Công ty TNHH Johnson & Johnson (Việt Nam)
Mọi câu hỏi/Báo cáo tác dụng ngoại ý/Than phiền chất lượng sản phẩm xin liên hệ:
ĐT: +84 28 38214828
E-mail: jacvndrugsafety@its.jnj.com

Tài liệu tham khảo: EU PI 15Nov2022
Phiên bản: PI_Imbruvica tablet_EU PI 15Nov2022_v1
Ngày sửa đổi: 23/03/2022

Đồng phát triển cùng Pharmacyclics

Logo