

## Заява

### на проведення державної оцінки медичних технологій

- Інформація про заявника** – ТОВ «Джонсон і Джонсон Україна», в особі директора Голубчикова Д.М., який діє на підставі Статуту, Код ЄДРПОУ 35893512,  
**Місце знаходження** : Україна, 01010, м. Київ, вул. Князів Острозьких, 32/2,  
**Телефон** : Тел.: +38 (044) 498 08 88  
**Адреса електронної пошти**: [office@its.jnj.com](mailto:office@its.jnj.com)

#### 2. Дані щодо заявленого лікарського засобу:

##### 1) торговельна назва лікарського засобу:

ІМБРУВІКА (IMBRUVICA®)

##### 2) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування

Ibrutinib

##### 3) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини)

діюча речовина: ibrutinib;

1 капсула містить ібрутинібу 140 мг;

допоміжні речовини: магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, желатин, титану діоксид (Е 171), глазур фармацевтична, заліза оксид чорний (Е 172), спирт бутиловий, спирт ізопропіловий, амонію гідроксид, пропіленгліколь

##### 4) форма випуску, що пропонується для включення до Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків (номенклатур, списків, реєстрів):

капсули по 140 мг; по 90 або 120 капсул у флаконі; по 1 флакону у картонній пачці

##### 5) відомості про державну реєстрацію лікарського засобу в Україні:

Реєстраційне посвідчення: UA/14220/01/01 Заявник: ТОВ "Джонсон і Джонсон Україна", Україна

##### 6) фармакологічна дія лікарського засобу

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Ібрутиніб – потужний низькомолекулярний інгібітор тирозинкінази Брутона (ВТК). Ібрутиніб формує ковалентний зв'язок із цистеїновим залишком (Cys 481) в активному центрі ВТК, що призводить до стійкого пригнічення ферментативної активності. Тирозинкіназа Брутона, представник сімейства кіназ Тес, є важливою сигнальною молекулою шляхів метаболізму, що починаються з антигенних рецепторів В-клітин (BCR) та цитокінових рецепторів. Сигнальний шлях BCR задіяний у патогенезі деяких В-клітинних злоякісних пухлин, включаючи мантийноклітинну лімфому (МКЛ), дифузну В-великоклітинну лімфому (ДВВКЛ), фолікулярну лімфому та хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ). Ключова роль ВТК в сигнальній активності В-клітинних поверхневих рецепторів призводить до активації сигнальних шляхів, необхідних для міграції В-клітин, їх хемотаксису та адгезії. Доклінічні дослідження продемонстрували пригнічення ібрутинібом проліферації та виживання злоякісних В-клітин *in vivo*, а також міграцію клітин та їх адгезію до субстратів *in vitro*.

Лімфоцитоз. На початку терапії у більшості пацієнтів (75 %) з ХЛЛ, що отримували лікування препаратом Імбрувіка, спостерігалася оборотне збільшення кількості лімфоцитів (на  $\geq 50$  % від вихідного рівня з абсолютними значеннями вище 5000/мкл), що супроводжувалося зменшенням лімфаденопатії. Цей ефект також спостерігався у третини пацієнтів з рецидивом МКЛ або відсутністю відповіді на попереднє лікування, що отримували препарат Імбрувіка. Виявлений лімфоцитоз є результатом фармакодинамічної дії препарату, тому його не слід вважати прогресуванням захворювання у разі відсутності інших клінічних проявів. При обох захворюваннях лімфоцитоз звичайно розвивався протягом перших кількох тижнів застосування препарату Імбрувіка (медіана – 1,1 тижня) та зазвичай зникав з медіаною 8 тижнів у пацієнтів з МКЛ та 14 тижнів у пацієнтів з ХЛЛ. У деяких пацієнтів спостерігалася значне збільшення кількості циркулюючих лімфоцитів ( $> 400000$ /мкл).

У пацієнтів, які отримували препарат Імбрувіка для лікування макроглобулінемії Вальденстрема (МВ), лімфоцитоз не спостерігався.

Агрегація тромбоцитів *in vitro*. У дослідженні *in vitro* ібрутиніб демонстрував пригнічення агрегації тромбоцитів, індукованої колагеном. Ібрутиніб не показав суттєвого гальмування агрегації тромбоцитів при застосуванні інших агоністів агрегації тромбоцитів.

Вплив на інтервал QT/QTc та електрофізіологію серця. Вплив ібрутинібу на інтервал QTc оцінювали у 20 здорових чоловіків та жінок у рандомізованому подвійно сліпому ретельному дослідженні інтервалу QTc з плацебо- та активним контролем. У надтерапевтичних дозах 1680 мг ібрутиніб не спричиняв клінічно значимого подовження інтервалу QTc. Найбільша верхня межа двостороннього ДІ 90 % початкових відкоригованих середніх відхилень для ібрутинібу та плацебо була менше ніж 10 мс. У цьому ж дослідженні спостерігалось скорочення інтервалу QTc, залежне від концентрації (- 5,3 мс (ДІ 90 %: -9,4, -1,1) при значенні  $C_{max}$  719 нг/мл після прийому надтерапевтичної дози 1680 мг).

**7) фармакотерапевтична група лікарського засобу і код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:**

Антинеопластичні засоби, інгібітори протеїнази. Код АТХ L01X E27.

**8) одне показання до медичного застосування, за яким подається заява та дось:**

Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

**9) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні**

Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування мантійноклітинної лімфоми у дорослих пацієнтів з рецидивом або відсутністю відповіді на попереднє лікування.

Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які раніше не отримували лікування.

Імбрувіка як монотерапія або у комбінації з бендамустином та ритуксимабом застосовується для лікування хронічного лімфоцитарного лейкозу у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування.

Імбрувіка як монотерапія застосовується для лікування макроглобулінемії Вальденстрема у дорослих пацієнтів, які отримали щонайменше один курс лікування, або як терапія першої лінії у пацієнтів, яким не можна проводити хіміо-імунотерапію.

**10) спосіб застосування**

Застосування цього лікарського засобу та спостереження за його застосуванням повинен розпочинати тільки лікар з досвідом застосування антинеопластичних препаратів.

Дозування

Мантійноклітинна лімфома - Рекомендована доза препарату Імбрувіка для лікування МКЛ – 560 мг (4 капсули) один раз на добу.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз та макроглобулінемія Вандельстрема - Рекомендована доза препарату Імбрувіка для лікування ХЛЛ як монотерапії або у комбінації з іншими лікарськими засобами – 420 мг (3 капсули) один раз на добу.

Рекомендована доза препарату Імбрувіка для лікування МВ – 420 мг (3 капсули) один раз на добу.

Лікування продовжують до прогресування захворювання або доки пацієнт переносить лікування.

Коригування дози

Помірні та потужні інгібітори СYP3A4 збільшують концентрацію ібрутинібу в плазмі крові (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Дозу ібрутинібу слід зменшити до 280 мг (2 капсули) один раз на добу при одночасному застосуванні з помірними інгібіторами СYP3A4.

Дозу ібрутинібу слід зменшити до 140 мг (1 капсула) один раз на добу або тимчасово призупинити лікування на термін до 7 днів при одночасному застосуванні з потужними інгібіторами СYP3A4.

У разі розвитку негематологічної токсичності 3-го ступеня і вище, нейтропенії 3-го ступеня і вище, з інфекцією або лихоманкою, або гематологічної токсичності 4-го ступеня терапію препаратом Імбрувіка слід призупинити. Після зменшення клінічних проявів токсичності до 1-го ступеня або до вихідного рівня (одужання) допускається відновлення прийому препарату Імбрувіка в початковій дозі. У разі повторного розвитку токсичності необхідно знизити добову дозу



на одну капсулу (на 140 мг). При необхідності можна розглянути друге зниження дози ще на 140 мг. У разі персистувальних проявів токсичності або їх рецидиву після двох знижень дози слід відмінити препарат Імбрувіка.

#### Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Корекція дозування літнім пацієнтам (віком від 65 років) не потрібна.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Окремі клінічні дослідження застосування препарату Імбрувіка пацієнтам з нирковою недостатністю не проводилися, однак пацієнти з легкою або помірною нирковою недостатністю брали участь у клінічних дослідженнях препарату Імбрувіка. Немає необхідності коригувати дозу препарату Імбрувіка пацієнтам із легкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну > 30 мл/хв). Слід забезпечувати достатню гідратацію та періодично контролювати рівні креатиніну в плазмі. Призначення препарату Імбрувіка пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) допускається, лише якщо очікувана користь переважає можливий ризик та пацієнт знаходиться під клінічним наглядом щодо виникнення ознак токсичності. Даних щодо застосування препарату Імбрувіка пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтам на діалізі немає.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Ібрутиніб метаболізується в печінці. Під час клінічного дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції печінки відбувалося підвищення концентрації ібрутинібу в плазмі крові. Для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня (клас А і В за Чайльдом – П'ю) рекомендована доза становить 280 мг (2 капсули) та 140 мг (1 капсула) на добу відповідно. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами щодо появи ознак токсичності та в разі необхідності коригувати дозу. Не рекомендується застосовувати препарат Імбрувіка пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (клас С за Чайльдом – П'ю).

Пацієнти з тяжкими захворюваннями серця. Пацієнти з тяжкими серцево-судинними захворюваннями виключалися з клінічних досліджень препарату Імбрувіка.

#### Спосіб застосування

Препарат Імбрувіка приймають перорально один раз на день, запиваючи склянкою води, приблизно в один і той самий час доби. Капсулу ковтають цілою з водою, не відкриваючи, не розламуючи та не розжовуючи. Не можна запивати капсули грейпфрутовим або померанцевим соком.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Імбрувіка дітям (віком до 18 років) не встановлені. Даних немає.

Схема застосування	420 мг(3 капсули) один раз на добу
Спосіб введення	перорально
Доза	420 мг
Частота застосування	Один раз на добу
Середня тривалість курсу лікування	Постійно до прогресування захворювання або неприйнятної токсичності
Передбачувальний середній інтервал між курсами лікування	-
Передбачувальна кількість повторних курсів лікування	-

### 11) наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я

Відповідно до наказу МОЗ України від 07.10.2022р. № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки» онкологічні захворювання віднесені до пріоритетних напрямів розвитку сфер охорони здоров'я на 2023-2025 роки. 3. Опис пропозиції щодо лікарського засобу

#### 3.Коротка пропозиція щодо лікарського засобу. Опис стану/захворювання (коротка інформація щодо етіології, патогенезу, діагностики, варіантів лікування та профілактики в світі та Україні)

Хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) – це злоякісне новоутворення зрілих В-лімфоцитів, що характеризується прогресуючим лімфоцитозом, лімфаденопатією, спленомегалією та цитопенією.

З урахуванням віку 4,1/100 000 жителів у США мають ХЛЛ, який є найпоширенішим типом лейкемії в західних країнах . В даний час у США щорічно фіксується понад 15000 вперше діагностованих випадків і приблизно 4500 смертей . Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 72 роки. Хворіють більше чоловіки, ніж жінки (співвідношення 1,7 до 1) . Оскільки рівень захворюваності зростає з віком, поширеність і смертність від ХЛЛ будуть зростати через демографічні зміни в суспільстві в найближчі десятиліття. Більше того, частка молодших пацієнтів з ранньою стадією ХЛЛ і мінімальними симптомами, схоже, збільшується через більш часті проведення аналізів крові .

В Україні станом на 1 січня 2019 р. було виявлено 1277 нових випадків захворювання на ХЛЛ, або 4,19 на 100 тис. населення, поширеність захворювання склала 10 092 випадків, або 33,15 на 100 тис. населення . Згідно Звіту про захворювання на злоякісні новоутворення форми № 7 за 2020 р. Центру медичної статистики МОЗ України було виявлено 1045 нових випадків . Хронічний лімфоцитарний лейкоз є найчастішою формою лейкозів в Україні та інших країнах Європи. Проте останнім часом підходи до лікування ХЛЛ значно змінилися завдяки суттєвим досягненням спеціалістів у розумінні біології захворювання та появою нових, більш ефективних засобів терапії.

Варто зазначити, що ХЛЛ залишається невиліковним захворюванням, при цьому більшість пацієнтів – це особи похилого віку. Критерії лікування найбільше визначаються віком пацієнта, кількістю й тяжкістю супутніх захворювань, а не біологічними характеристиками пухлинних клітин.

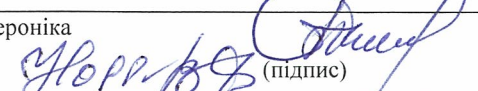
Основним методом лікування ХЛЛ для пацієнтів без мутацій та аберацій є хіміоimunотерапія, але для пацієнтів з делецією в хромосомі 17p (del[17p]) та/або мутацією в гені TP53 хіміоimunотерапія неефективна та не використовується. Основними методами лікування таких пацієнтів є таргетна терапія з використанням новітніх препаратів, таких як інгібітори тирозинкінази Брутона (ібрутиніб, як єдиний представник цього класу препаратів в Україні).

Доступні дані доказової медицини, котрі демонструють високу ефективність ібрутинібу як монотерапії та у складі традиційних комбінованих схем при веденні пацієнтів з ХЛЛ

У дослідженні RESONATE 2 вивчалася ефективність різних схем монотерапії пацієнтів з ХЛЛ. Встановлено, що у хворих, яким було призначено ібрутиніб, показники виживаності без прогресування (ВВП), загальної виживаності (ЗВ), якості життя були кращими порівняно з пацієнтами, які отримували хлорамбуцил. Зокрема, медіана ВВП у групі ібрутинібу становила 24 міс, у групі хлорамбуцилу – 15 міс. Терапія ібрутинібом також характеризується прийнятним профілем безпеки. Отримані результати дослідження стали підставою для того, щоб рекомендувати монотерапію ібрутинібом як 1-шу лінію літнім пацієнтам з ХЛЛ (P.M. Barr et al., 2016).

Ібрутиніб у першій лінії терапії пацієнтів з делецією в хромосомі 17p (del[17p]) та/або мутацією в гені TP53 рекомендований уніфікованим клінічним протоколом первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Хронічний лімфоїдний лейкоз. 2022, NCCN 2.2023, ESMO 2021, British Society for Haematology 2018, National Institute of Health – National cancer Institute 2018 та багатьма іншими керівництвами з лікування пацієнтів з ХЛЛ та (del[17p])/TP53.

Лікарський засіб Ібрутиніб пропонується для включення до Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, також закуповуються за бюджетними програмами, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, у розділ «Хіміотерапевтичні препарати, радіофармпрепарати та препарати супроводу для лікування онкологічних хворих», а також для закупівлі структурними підрозділами з питань охорони здоров'я та Київської міської державної адміністрації.

Менеджер з питань доступу до ринку (найменування посади уповноваженої особи заявника)	Нода Вероніка (ФІО)  (підпис)
--	--