



## **(21011) IMBRUVICA (del17/TP53), Janssen-Cilag AG**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2021**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

IMBRUVICA wurde von Swissmedic per 18. April 2019 zugelassen. Zum Zeitpunkt der Verfügung waren folgende Indikationen zugelassen:

##### „Mantelzelllymphom (MCL)“

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mantelzelllymphom, charakterisiert durch Translokation t(11;14) und/oder Expression von Cyclin D1, in denen kein partielles Ansprechen erreicht wurde mit vorheriger Therapie oder die eine Progression nach der vorherigen Therapie gezeigt haben.*

##### Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

*Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL:*

- *die nicht vorbehandelt sind und für die eine Fludarabin-basierte Immunchemotherapie in voller Dosis nicht in Frage kommt oder*
- *die eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen oder*
- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben*

*siehe Klinische Wirksamkeit CLL.*

*Als Kombinationstherapie*

- *mit Rituximab zur Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener CLL Patienten ≤70 Jahre ohne 17p-Deletion und ohne TP53-Mutation.*

##### Morbus Waldenström (MW)

*Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW:*

- *die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder*
- *zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, welche für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen.*

*Als Kombinationstherapie*

- *mit Rituximab ab der ersten Linie zur Behandlung erwachsener Patienten mit symptomatischem MW”*

Es wird die Aufnahme nach Befristung folgender Indikation beantragt:

##### **„Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)“**

**Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL:**

- **[...]**
- **die eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation aufweisen oder [...]**

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

IMBRUVICA (Ibrutinibum) ist der erste Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor der entwickelt wurde, um das BTK-Enzym in malignen B-Zellen gezielt zu unterdrücken. Es wirkt spezifisch in Tumoren der B-Zell-Linie, wie dem Mantelzell-Lymphom (MCL), der Chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) oder bei Morbus Waldenström (MW).

CLL ist eine seltene lymphoproliferative Erkrankung, die zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Zytopenie und schweren Infektionen führen kann. Der klinische Verlauf ist mit einem Überleben von wenigen Jahren bis zu Jahrzehnten sehr heterogen. Patienten mit CLL werden in der Regel erst bei einer Progression mit Auftreten von Symptomen behandelt. Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie, durch Antikörper-basierte Therapien oder spezifischen Inhibitoren (z.B. BTK, PI3K, BCL2) nicht heilbar. Die allogene Stammzelltransplantation gilt als die einzige, potentiell kurative Option. Die Therapiewahl orientiert sich an den Komorbiditäten, am genetischen Status, an der Nierenfunktion und nicht primär am kalendarischen Alters des Patienten. Als Erstlinientherapie wird bei Patienten mit del17/TP53, unabhängig ihrer „Fitness“ folgende Therapien eingesetzt: BTK-Inhibitoren ± Anti-CD20 Antikörper, Venetoclax ± Obinutuzumab, Idelalisib + Rituximab<sup>1,2,3</sup>. Ab der zweiten Linie sind die Empfehlungen vergleichbar mit den Empfehlungen der ersten Linie. Es wird empfohlen bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit eine bisher nicht verwendete Therapieoption anzuwenden.

### **Studie 1 – RESONATE (PCYC-1112)**

**Munir et al., Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma, Am J Hematol. 2019;94:1353–1363.**

#### Design

Randomisierte, Multicenter, open-label, Phase 3 Studie mit aktivem Komparator an 391 Patienten nach einem medianen Follow-up von 65.3 Monaten (unter Ibrutinib).

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- ≥ 1 vorherige Behandlung
- Erfüllten die Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) 2008 Kriterien
- Wurden für eine Behandlung unter Purin Analoga nicht in Betracht gezogen

Die Anteile an Hoch-Risiko Eigenschaften in den beiden Behandlungsarmen (Ibrutinib vs. Ofatumumab) waren folgende: Del17p: 32% vs. 33%, TP53 51% vs. 46%, del11q 33% vs. 31% und unmutierter IGHV-Status 73% vs. 63%. Der Anteil an Hoch-Risikopatienten (del17p, TP53, del11q und/oder unmutierter IGHV-Status) war 86% vs. 79%.

#### Intervention

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert (inkl. Stratifikation bzgl. Purine analog refractory Status):

- Ibrutinib: 420 mg/d bis Fortschreiten der Erkrankung (Disease Progression, PD) oder inakzeptable Toxizität
- Ofatumumab (ARZERRA):
  - Woche 1: 300 mg i.v., 1 x wöchentlich
  - Woche 2 – 8: 2000 mg i.v., 1 x wöchentlich
  - Woche 9 – 24: 200 mg i.v., alle 4 Wochen

Nach Abschluss der Studie konnten geeignete Patienten die Behandlung mit Ibrutinib in der Verlängerungsstudie (PCYC-1145-LT) fortfahren.

Mediane Behandlungsdauer unter Ibrutinib: 41 Monate (0.2 – 71.1).

---

<sup>1</sup> Onkopedia, Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), Stand September 2020

<sup>2</sup> UpToDate, Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia Initial management of chronic lymphocytic leukemia, Stand Nov 2020

<sup>3</sup> ESMO - Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Published in 2020 – Ann Oncol (2020)

Mediane Behandlungsdauer unter Ofatumumab: 5.3 Monate (0 – 9.0).

#### Primäre Endpunkte

Relevante Endpunkte waren das Progression-free survival (PFS), die Overall Response Rate (ORR) und das Overall Survival (OS).

#### **PFS**

Das PFS unter Ibrutinib war signifikant länger als unter Ofatumumab: 44.1 Mte (95%-KI: 38.5 – 56.2) vs. 8.1 Mte (95%-KI: 7.8 – 8.3). Die Hazard-Ratio (HR) betrug zugunsten von Ibrutinib: HR = 0.148 (95%-KI: 0.113 – 0.196),  $p < 0.0001$ . Der Vorteil im PFS von Ibrutinib vs. Ofatumumab war ebenfalls konsistent in den verschiedenen Untergruppen (klinische und genomische Risikofaktoren), die HR reichten von 0.042 – 0.306.

Gruppe	Median PFS [Mte] (95%-KI) (ITT)	
Behandlungsarm	Ibrutinib	Ofatumumab
Alle	44.1 (38.5 – 56.2)	8.1 (7.8 – 8.3)
High Risk Population <sup>4</sup>	44.1 (38.5 – 56.9)	8.0 (6.4 – 8.2)
Del17p und oder TP53 mut	40.6 (27.5 – 44.1)	N/A
Del17p (n = 127)	40.6 (25.4 – 44.6)	N/A
TP53 (n = 147)	40.7 (25.4 – 44.6)	N/A

Gruppe	HR PFS (95%-KI) Ibrutinib vs. Ofatumumab (ITT Population)
Alle	0.156 (0.0.119 – 0.204)
Mutation	
mit Del(17p)	0.123 (0.073 – 0.208)
ohne Del(17p)	0.162 (0.117 – 0.233)
mit TP53	0.176 (0.155 – 0.268)
ohne TP53	0.147 (0.096 – 0.226)

#### **ORR**

Bei der erweiterten Nachbeobachtungszeit (6 Jahre) betrug die kumulative ORR unter Ibrutinib 91%. Der Anteil der Patienten mit einem besten Ansprechen von CR/CRi stieg im Laufe der Zeit auf 11%.

#### **OS**

Nach bis zu 6-Jahre Follow-Up nach der Randomisierung betrug das mediane OS für alle Patienten unter Ibrutinib 67.7 Mte (95%-KI: 61.0 – N/A) und unter Ofatumumab 65.1 Mte (95%-KI: 50.6 – N/A). Der Anteil an Patienten, welche ein Crossover von Ofatumumab zu Ibrutinib gemacht haben betrug 68%. In Patienten mit del(17)p betrug das mediane OS 61.8 Monate (95%-KI: 38.7 – NA). Unter Berücksichtigung des Crossovers (Zensur zum Zeitpunkt des Crossovers) betrug die HR 0.639 (95%-KI: 0.418 – 0.975) zu Gunsten von Ibrutinib. Eine Analyse basierend auf der RPSFT-Methode<sup>5</sup> ergab einen HR von 0.240 (95%-KI: 0.105 – 0.550).

#### Sekundäre Endpunkte

Relevante sekundäre Endpunkte waren der FACIT-F Score (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) sowie der EQ-5D-5L VAS Score (Lebensqualität).

Ein größerer Anteil der Patienten erreichte eine klinisch bedeutsame Verbesserung des FACIT-F-Scores sowie des EQ-5D-5L VAS Scores mit Ibrutinib als mit Ofatumumab.

<sup>4</sup> del(17p), TP53 mut, del(11q) u/o unmutierte IGHV

<sup>5</sup> Rank-preserving-structural-Failure-Time (RPSFT)-Methode

Patientenberichtete Ergebnisse	Anteil an Patienten, welche eine klinisch bedeutsame Verbesserung erreichten	
	Ibrutinib	Ofatumumab
FACIT-F	65%	49%
EQ-5D-5L VAS	66%	45%

#### Sicherheitsrelevante Aspekte

Bei der abschließenden Analyse blieben die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten AEs jeglichen Grades (die bei  $\geq 20\%$  der Population auftraten) konsistent mit früheren Berichten und nahmen, mit wenigen Ausnahmen (Bluthochdruck und Blutergüsse), im Laufe der Ibrutinib-Therapie ab. Im Laufe der bis zu 71-monatigen Behandlung wurden folgende AEs ( $\geq 3$ ) häufig beschrieben: Neutropenie (25%), Thrombozytopenie (10%), Anämie (9%), Pneumonie (21%), Hypertension (9%), HWI (7%), Diarrhoe (7%) und Vorhofflimmern (6%). Patienten im Ibrutinib-Arm benötigten zu 17% (34/195) eine Dosisreduktion und zu 65% (126/195) eine Unterbrechung der Therapie aufgrund von AEs. Es wurden keine neuen oder besorgniserregende AE-Trends oder unerwartete Ereignisse während des Follow-Up beobachtet.

#### **Studie 2 – NCT01500733**

**Ahn et al., Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations, *n engl j med* 383;5 *nejm.org* July 30, 2020**

#### Design

Singlecenter, open-label, Phase 2 Studie, follow-Up Daten an 34 Patienten mit TP53 Veränderungen (median Follow-up: 6.5 Jahre)

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- CLL mit TP53 Veränderung (2 Patienten ohne del17p)
- Erstlinientherapie mit Ibrutinib
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status von  $\leq 2$

#### Intervention

Ibrutinib: 420 mg/d bis Fortschreiten der Erkrankung (Disease Progression, PD) oder inakzeptable Toxizität.

#### Endpunkte

Best Response: 30% der Patienten hatten eine vollständige Response. Nach einem Follow-up von 6.5 Jahren verblieben 17 Patienten (50%) in der Studie, inkl. 6 Patienten mit einer vollständigen Response.

#### **PFS**

Nach 6 Jahren betrug das PFS 61% (95%-KI: 46 – 80). Die mediane Zeit bis zum Progress betrug 53 Monate. 11 der 12 Patienten mit PD wiesen **einen unmutierten IGHV-Status auf**. Das PFS bei Patienten mit unmutierten IGHV-Status war verglichen mit den Patienten mit mutierten IGHV-Status kürzer ( $p = 0.036$ ) und lag nach 7 Jahren bei ca. 45%. Nach einem medianen Follow-Up von 57 Monaten betrug das geschätzte 5-Jahres PFS 74.4% (95%-KI: 60.2% – 92.1%) für 1L CLL und 19.4% (95%-KI: 6.3% - 60%) für r/r CLL.<sup>6</sup>

#### **OS**

Nach 6 Jahren betrug das OS 79% (95%-KI: 67 – 94). Nach einem medianen Follow-Up von 57 Monaten betrug das OS 85.3% (95%-KI: 74.2% - 98.1%) für 1L CLL und 53.7% (33.4% - 86.4%) für r/r CLL.

<sup>6</sup> Ahn et al., Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase 2 study, *Blood*.2018 May 24; 131(21): 2357–2366. (5-Jahres Follow-Up der Studie 2)

### Sicherheitsrelevante Aspekte

Sicherheit und Verträglichkeit war vergleichbar mit den Resultaten vorangegangener Studien. 6% der Patienten benötigten eine Dosisreduktion. Der häufigste Grund für das Unterbrechen der Therapie unter Ibrutinib war PD (35%).

### **Studie 3 – PCYC-1102/1103, PCYC-1112 und PCYC-1117**

**Jones et al., Evaluation of 230 patients with relapsed/refractory deletion 17p chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib from 3 clinical trials, Br J Haematol. 2018 Aug; 182(4): 504–512**

#### Design

Analyse von 230 Patienten mit r/r CLL mit **del17p** von 3 Ibrutinib-Studien.

- PCYC-1102/1103: Einarmige, Multicenter, Phase 1b/2 Studie, r/r oder 1L CLL
- PCYC-1112: Zweiarmlige (Ibrutinib vs. Ofatumumab) Multicenter, Phase 3 Studie, r/r CLL (siehe Studie 1, RESONATE)
- PCYC-1117: Einarmige, Multicenter, Phase 2 Studie, r/r CLL oder SLL mit del17p

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien (für die Analyse von Jones et al.)

- r/r CLL
- del17p
- Teilnahme an Studie PCYC-1102/1103 (Byrd et al.), PCYC-1112 (RESONATE) oder PCYC-1117 (RESONATE-17)

#### Intervention

Ibrutinib 420 mg/d (Patienten mit 840 mg/d aus Studie PCYC-1102/1103 wurden nicht berücksichtigt)  
Median Follow-up 28 Monate.

#### Endpunkte

Der Endpunkt waren ORR, PFS und OS.

### **ORR**

Die ORR unter Ibrutinib betrug 85% für alle Patienten und bei Patienten  $\geq 65$  Jahre betrug sie 79%.

Endpunkte	Alle Studien (n = 230)
ORR	85%
ORR < 65 Jahre	92%
ORR $\geq 65$ Jahre	79%
CR/CRi	10%
nPR	3%
PR	67%
PR-L	6%

### **PFS**

Das geschätzte PFS nach 30 Monaten für Patienten mit del(17p) betrug in PCYC-1102/1103, PCYC-1112 und PCYC-1117 58%, 55% und 57%. Das geschätzte mediane PFS betrug 26 Mte (95%KI: 18 – 43) für Patienten mit komplexen Karyotyp und 52 Mte (95%-KI: 1.2 – N/A) ohne komplexen Karyotyp.

### **OS**

Das geschätzte mediane OS betrug 59.3 Monate (0.3 – 59.3 Mte). Das OS nach 12, 24 bzw. 30 Monaten betrug 85% (95%-KI: 80 – 89), 77% (95%-KI: 71 – 82) und 69% (95%-KI: 61 – 75).

### Sicherheitsrelevante Aspekte

Bei 9% der Patienten wurde aufgrund von AE eine Dosisreduktion durchgeführt. Abbruch der Behandlung aufgrund von AE wurde bei 15% der Patienten beobachtet.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Sicherheit und Verträglichkeit aus obgenannten Studien

Studie 1: Es traten keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen auf und Ibrutinib ist i.d.R. relativ gut verträglich. Die Prävalenz der meisten AE Grad  $\geq 3$  mit klinischem Interesse nahmen mit jedem weiteren Behandlungsjahr ab. Die Prävalenz für Bluthochdruck blieb konstant.

Studie 2: Bei 6% der Patienten mussten aufgrund von AE's die Dosis von Ibrutinib reduziert werden.

Studie 3: Bei 9% der Patienten mussten aufgrund von AE's die Dosis von Ibrutinib reduziert werden. Bei 15% der Patienten musste die Behandlung aufgrund von AE's abgebrochen werden.

#### Sicherheit und Verträglichkeit gemäss Fachinformation

Gemäss der Fachinformation waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen ( $\geq 10\%$ ) Diarrhöe, Neutropenie, muskuloskelettale Schmerzen, Hautausschlag, Blutung, Thrombozytopenie, Übelkeit, Bluterguss, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Arthralgie, Kopfschmerzen, Lymphozytose, Bluthochdruck, periphere Ödeme, Obstipation, Infektion der Haut, Stomatitis, Erbrechen, Pneumonie, Muskelkrämpfe, Schwindel, erhöhtes Blutkreatinin und Hyperurikämie. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen vom Grad 3 – 4 ( $\leq 5\%$ ) waren Neutropenie, Lymphozytose, Thrombozytopenie, Pneumonie und Bluthochdruck.

#### Hillmen et al., Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia: international experience from a named patient program, Letters to the Editor, haematologica 2018; 103:e204

In der Arbeit von Hillmen et al., wurden retrospektive Daten von r/r CLL Patienten im Zeitraum vom März 2014 – Oktober 2015 zusammengefasst, insgesamt 2908 Patienten aus 30 Ländern. Alle Patienten befanden sich in einem Internationalen NPP (named patient program). Die Einschlusskriterien basierten auf den Kriterien der RESONATE-Studie (inkl. Patienten mit del17p). Alle Patienten erhielten 420 mg/d Ibrutinib bis zum Progress. Im NPP setzten 332 Patienten (11.4%) die Behandlung mit Ibrutinib ab: Tod = 4.2%, PD = 1.9%, AEs = 1.7%.

#### **Medizinische Leitlinien**

##### Onkopedia – Chronische Lymphatische Leukämie, Leitlinie, Stand: September 2020

Erstlinientherapie bei Patienten mit del17p13/TP53. Unabhängig vom Gesundheitszustand wird in der Erstlinientherapie folgendes empfohlen:

- BTK-Inhibitor  $\pm$  Anti-CD20 Antikörper
- Venetoclax + Obinutuzumab

Zweitlinientherapie bei Patienten mit del17p13/TP53

- BTK-Inhibitor
- Venetoclax + Rituximab

##### UpToDate - Overview of the treatment of chronic lymphocytic leukemia, Literature review current through: Nov 2020

Erstlinientherapie bei Patienten mit del17p13/TP53

- Ibrutinib bis Progress
- Ibrutinib + Rituximab/Obinutuzumab bis Progress
- Acalabrutinib  $\pm$  Obinutuzumab bis Progress
- Venetoclax + Obinutuzumab für 12 Monate (jegliches Alter)
- Venetoclax bis Progress (jegliches Alter)

*„Very high-risk disease: 17p deletion and/or TP53 mutations [...], **treatments that use targeted agents (eg, ibrutinib, acalabrutinib, venetoclax) are preferred.** [...]“<sup>7</sup>*

##### UpToDate - Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia, Literature review current through: Dez 2020

Die Wahl der Second-Line Therapie richtet sich nach vorangegangener Therapie sowie der Zeit bis zum Rezidiv, bzw. ob aufgrund einer Intoleranz oder eines Progresses erneut behandelt werden muss.

- Vortherapie mit Chemoimmuntherapie
  - Frühes Rezidiv: Venetoclax-basierende Therapie oder TBK Inhibitor

---

<sup>7</sup> UpToDate, Selection of initial therapy for symptomatic or advanced chronic lymphocytic leukemia, Literature review current through: Jan 2021

- Spätes Rezidiv: Venetoclax-basierende Therapie oder TBK Inhibitor oder Wiederholung der Chemoimmuntherapie
- Vortherapie mit BTK-Inhibitor
  - Therapieabbruch aufgrund von Intoleranz
    - Keine BTK Mutation vorhanden: Venetoclax-basierende Therapie oder alternativer BTK-Inhibitor
    - BTK Mutation vorhanden: Venetoclax-basierende Therapie
  - Therapieabbruch aufgrund Therapieversagen
    - Venetoclax-basierende Therapie
- Vortherapie mit Venetoclax + Rituximab
  - Frühes Rezidiv: TBK Inhibitor
  - Spätes Rezidiv
    - BCL2-Mutation vorhanden: BTK-Inhibitor
    - keine BCL2-Mutation: Venetoclax-basierende Therapie

ESMO - Chronic Lymphocytic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Published in 2020 – Ann Oncol (2020)

Erstlinientherapie bei Patienten mit del17p13/TP53

- Ibrutinib
- Acalabrutinib
- Venetoclax ± Obinutuzumab
- Idelalisib + Rituximab

Zweitlinientherapie bei Patienten mit del17p13/TP53

- Ibrutinib
- Acalabrutinib
- Venetoclax
- Idelalisib + Rituximab

**Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln Studie 1**

In Studie 1 liegt ein direkter Vergleich von Ibrutinib (420 mg/d) mit Ofatumumab (über 24 Wochen) vor. Die mediane PFS bei high Risk Patienten (del(17p), TP53 mut, del(11q) u/o unmutierte IGHV) betrug unter Ibrutinib 44.1 (95%-KI: 38.5 - 56.9) Monate und unter Ofatumumab 8.0 (95%-KI: 6.4 - 8.2) Monate. Die HR bezüglich PFS in der Population mit del(17p), bzw. TP53 betrug 0.123 (95%-KI: 0.073 - 0.208), bzw. 0.176 (95%-KI: 0.155 - 0.268) zu Gunsten von Ibrutinib.

Zusätzliche direkte Vergleiche (gem. Review von Molica et al.<sup>8</sup>)

Clinical Trial	Einschlusskriterien	Ibrutinib Arm	CIT Arm	3-Jahres PFS (Ibrutinib Arm)	3-Jahrs PFS (CIT Arm)
ALLIANCE <sup>9</sup>	< 65 Jahre, inkl. del17p	Ibrutinib + Rituximab	Bendamustin + Rituximab	85%	60%
ILLUMINATE <sup>10</sup>	> 65 Jahre, < 65 Jahre unfit, inkl. del17p oder TP53	Ibrutinib + Obinutuzumab	Chlorambucil + Obinutuzumab	70%	32%

Weitere Reviews oder Metaanalysen liegen nicht vor.

<sup>8</sup> Molica et al., Ibrutinib in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: 5 years on, Hematological Oncology. 2020;38:129–136.

<sup>9</sup> Woyach et al., Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL, N Engl J Med 2018;379:2517-28. (Studie 2 Faktenblatt 1L CLL)

<sup>10</sup> Moreno et al. Ibrutinib + obinutuzumab versus chlorambucil + obinutuzumab as first-line treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): results from phase 3 iLLUMINATE. Blood. 2018;132(Suppl.1):43-56, abstract 691.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die Zulassungsinhaberin hat folgende aktualisierte Daten eingereicht: Finale Analyse der RESONATE-Studie (Follow-Up bis 6 Jahre) sowie die Studie von Ahn et al. (median Follow-Up 6.5 Jahre). Ibrutinib in Monotherapie oder in Kombination mit einem Anti-CD20 Antikörper wird zur Behandlung der 1L CLL und r/r CLL bei Patienten mit del17p/TP53 von den Guidelines empfohlen. Direkte Vergleichsdaten nur mit Patienten mit del17p/TP53 liegen nicht vor. Die Überlegenheit gegen Ofatumumab konnte aufgezeigt werden. Das geschätzte PFS bei r/r CLL mit del17p und/oder TP53 liegt bei ca. 40.6 Mte (Studie 1), bzw. bei 1L CLL mit TP53 Veränderung bei 53 Mte (Studie 2).

### **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen**

IMBRUVICA wird in den Dosisstärken 140 mg, 280 mg und 420 mg zu Packungen à 28 Stück angeboten. Entsprechend Fachinformation wird täglich 1 Tablette IMBRUVICA à 420 mg eingenommen. Bei Nebenwirkungen kann die Dosis auf 1 x täglich 280 mg oder 140 mg reduziert werden. Somit reicht eine Packung für die Behandlung über 28 Tage aus.

#### **Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden**

##### EMA – Zugelassene Indikationen (bzgl. CLL)

*IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). IMBRUVICA als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.*

##### EMA – Assessment report Imbruvica, 23 July 2020 EMA/CHMP/452512/2020

##### “Importance of favourable and unfavourable effects

*The time-dependent efficacy outcomes consistently favour the experimental arm, Ibr+R, over the control arm, FCR. This holds true also for the updated efficacy evaluation with data cutoff 2 August 2019, with ITT event rates of 30% for PFS (25% at the primary analysis, 17 July 2018, with a median follow-up of 37 months) and 7% for OS in the control arm. However, as information on post-progression therapy is largely lacking and treatment with commercial ibrutinib monotherapy obviously was an option at time of PD in the control arm, OS is hard to interpret. The significant differences between study arms in proportions of subjects not receiving study treatment or discontinuing the study due to withdrawal of consent is of concern, especially in an open-labelled study, although less so after the tipping point analysis for PFS provided in the response to the first LoQ. Further, as treatment regimens with different treatment duration are compared, data on PFS2 or a relevant proxy would be very informative, but will unfortunately not be available. When isolation of contribution of each drug in the Ibr+R combination is considered, the pivotal study does not provide information. However, from a regulatory point of view, and as has been previously accepted in other procedures, ibrutinib could be viewed as a substitution of F+C in the guideline-recommended combination with rituximab. The MAH is encouraged to further investigate the efficacy of ibrutinib + rituximab vs ibrutinib monotherapy. The sought indication is broader, i.e. encompassing all treatment-naïve CLL subjects, than the population studied in the pivotal study, i.e. subjects ≤ 70 years of age with previously untreated CLL/SLL without del 17p in need of treatment and deemed eligible for FCR. From an efficacy point of view, it is considered reasonable to assume similar activity of the combination in patients non-fit for FCR. Regarding activity in del 17p disease too few patients with TP53 mutation, sharing similar dismal prognostic value as for del 17p in the setting of CIT, were enrolled in the pivotal study to allow any conclusion. However, in several earlier studies ibrutinib, as monotherapy or in combination therapy, was shown to be highly effective also in del 17p disease. From a safety and tolerability point of view, the safety profile of ibrutinib is nowadays considered reasonably known. Safety data obtained in subjects ≥65 years of age in the PCYC-1130-CA study with ibrutinib in combination with obinutuzumab, an anti-CD20 antibody with a more pronounced toxicity than rituximab, were assessed as acceptable. Therefore, the lack of data on SAEs and duration of AEs is a weakness but not deemed critical for the assessment of B/R for the Ibr+R*



combination. The only new ADR identified with the Ibr+R combination, as compared to the Current Label Pool, was "blood creatinine increased".

*Recommendations Outcome: Based on the review of the submitted data, the CHMP considers the following variation acceptable and therefore recommends the variation to the terms of the Marketing Authorisation, concerning the following change: Extension of indication in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) to add combination with rituximab as follows: In combination with rituximab or obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated CLL. This extension of the approved CLL indication is based on results from the Phase 3 Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network (ECOG ACRIN) Study E1912 (also referred to as PCYC-1126e-CA). [...]"*

#### FDA

*"On April 21, 2020, the Food and Drug Administration expanded the indication of Ibrutinib (IMBRUVICA, Pharmacyclics LLC) to include its combination with rituximab for the initial treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL)."*

#### **Beurteilung ausländischer Institute**

##### GB-A – Nutzenbewertung Ibrutinib, 2. Februar 2015

*„In Studie PCYC-1112-CA zeigte sich in Hinblick auf das Gesamtüberleben für Patienten im Ibrutinib-Arm eine statistisch signifikante Reduktion für Tod um 57 % (siehe Tabelle 37). In der Studie PCYC-1102-CA fehlen bedingt durch das einarmige Studiendesign Ergebnisse einer Vergleichsgruppe zu den mit Ibrutinib behandelten Patienten. Für Erstlinienpatienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation liegen somit nur begrenzt Daten vor. Zwar zeigt sich ein Überlebensvorteil im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien mit Patienten der vorliegenden Indikation, jedoch können weder das Ausmaß noch die Ergebnissicherheit des Vorteils von Ibrutinib bestimmt werden.“*

##### GB-A – Beschluss Ibrutinib, 21. Juli 2016

*Erstlinientherapie der CLL bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie ungeeignet sind*

- *Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care*
- *Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Anhaltspunkt für einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen**.*

##### NICE - Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation, Technology appraisal guidance Published: 25 January 2017

*Key Conclusion: „Ibrutinib alone is recommended within its marketing authorisation as an option for treating chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in adults: [...] who have a 17p deletion or TP53 mutation, and in whom chemo-immunotherapy is unsuitable and [...].“*

##### HAS - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 17 juin 2015, IMBRUVICA

*„Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par IMBRUVICA est important dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.“*

#### **Medizinischer Bedarf**

Die CLL ist durch konventionelle Chemotherapie, Antikörper-basierten Therapien oder spezifischen Inhibitoren (BTK, Pi3K oder BCL2) nicht heilbar. Eine Heilung kann nur durch eine allogene Stammzelltransplantation erzielt werden. Die Indikation für eine Therapie besteht im Allgemeinen im Stadium Binet<sup>11</sup> C, sowie im Stadium B oder A, wenn weitere Kriterien erfüllt sind (Anämie / Thrombozytopenie,

---

<sup>11</sup> Stadieneinteilung nach Binet: Einteilung der CLL aufgrund von Lymphozytose, befallene Regionen, Hämoglobin und Thrombozyten

Splenomegalie, Lymphadenopathie, etc.).<sup>12</sup> Die CLL ist die häufigste Leukämieform in Industrieländern und tritt meistens im mittleren bis höheren Alter auf (Häufigkeitsgipfel 70 – 75 Jahre)<sup>13</sup>. Bei ungünstiger Genetik und wenn Rückfälle oder Therapieresistenzen auftreten, sind die Behandlungsmöglichkeiten beschränkt. Patienten mit del17p und/oder TP53-Mutationen haben eine schlechtere Prognose und zeigen eine ungenügende Reaktion auf herkömmliche Chemotherapien (medianer OS von <3 Jahre). Insbesondere für diese Patienten besteht ein medizinischer Bedarf.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Platz des Arzneimittels in der Therapie für die zur Vergütung beantragte Indikation (CLL mit del17p/TP53) ist geklärt. Ein medizinischer Bedarf in der Schweiz ist vorhanden. Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Nebenindikation 1L CLL mit del17 p und/oder TP53-Mutation für Imbruvica / Filmtabl / 420 mg / 28 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Dosis [mg]	MTK [Fr.]
CALQUENCE (Acalabrutinib)	Kps 100 mg 60 Stk	5405.07	2 x 100 mg/d	200 mg/d	5'480.14
TQV-Preis IMBRUVICA 420 mg pro Packung (FAP) (1 Pck = 28 Stk)					5'044.73

- sowie aufgrund des folgenden TQV in der Hauptindikation r/r CLL für IMBRUVICA / Filmtabl / 420 mg / 28 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Dosis [mg]	MTK [Fr.]
CALQUENCE (Acalabrutinib)	Kps 100 mg 60 Stk	5405.07	2 x 100 mg/d	200 mg/d	5'480.14
VENCLYXTO (Venetoclax)	Filmtabl 10 mg, 14 Stk Filmtabl 50 mg, 7 Stk Filmtabl 100 mg, 7 Stk Filmtabl 100 mg, 14 Stk Filmtabl 100 mg, 112 Stk	72.05 180.11 360.23 720.46 5'763.66	400 mg/d (inkl. 5-wöchige Aufdosierung)	400 mg/d	3'118.63
+ MABTHERA (Rituximab)	Inf Konz 100 mg/10ml, 2 Amp 10 ml Inf Konz 500 mg/50ml, Amp 50 ml	532.16 1'325.87	6 Zyklen (1 x 375 mg/m <sup>2</sup> + 5 x 500 mg/m <sup>2</sup> )	1 x 671.25 mg/m <sup>2</sup> 6 x 895.00 mg/m <sup>2</sup>	
TQV-Preis pro progressionsfreier Monat <sup>14</sup> (53.6 Mte <sup>15</sup> )					4'299.39
TQV-Preis IMBRUVICA 420 mg, 28 Stk. (FAP)					3'957.79
Zur Berechnung des TQV-Preises für VENCLYXTO + MABTHERA wurde der Preis pro progressionsfreier Monat (53.6 Mte ) berücksichtigt.					

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 4. Oktober 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK und Fr. 0.1062/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabl, 140 mg, 28 Stk	Fr. 1'778.91
Filmtabl, 280 mg, 28 Stk	Fr. 3'565.22

<sup>12</sup> Onkopedia, Chronische Lymphatische Leukämie (CLL), Stand September 2020

<sup>13</sup> Chronische lymphatische Leukämie, DocCheck.com, diese Seite wurde zuletzt am 4. Dezember 2020 um 13:06 Uhr bearbeitet.

<sup>15</sup> 1 Mt = 30.41666 Tage

Filmtabl, 420 mg, 28 Stk	Fr. 5'351.54
--------------------------	--------------

- APV und TQV werden für die Preisfestsetzung in der Hauptindikation je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Dosisstärken werden maximal lineare Preise, ausgehend von der Packung zu 420 mg, berücksichtigt,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Filmtabl, 140 mg, 28 Stk	Fr. 1'549.09	Fr. 1'760.45
Filmtabl, 280 mg, 28 Stk	Fr. 3'101.88	Fr. 3'425.45
Filmtabl, 420 mg, 28 Stk	Fr. 4'654.67	Fr. 5'017.05

- mit einer Limitierung:  
*„Ibrutinib wird nicht bei Patienten vergütet, bei denen unter Acalabrutinib eine Krankheitsprogression auftrat.  
Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

### **1L chronisch lymphatische Leukämie (CLL, Monotherapie)**

*Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit unbehandelter CLL mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation.*

### **2L+ chronisch lymphatische Leukämie (CLL, Monotherapie)**

*Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.*

### **Morbus Waldenström (MW, Mono- und Kombinationstherapie)**

*Monotherapie Ibrutinib*

- *Als Monotherapie in der ersten Linie zur Behandlung symptomatischer erwachsener Patienten mit MW, die für eine Rituximab-basierte Chemo-Immuntherapie (DRC, BR, BDR, VR) nicht in Frage kommen oder als Monotherapie zur Behandlung symptomatischer erwachsener Patienten mit MW, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben und innerhalb von 24 Monaten nach einem Rituximab-basierenden Therapieregime einen Rückfall hatten.*

*Befristete Limitation bis 31.10.2023*

*Kombinationstherapie Ibrutinib + Rituximab*

- *In Kombination mit Rituximab ab der ersten Linie zur Behandlung symptomatischer erwachsener Patienten mit MW, die für mindestens eine der nachfolgenden Therapien nicht in Frage kommen: Chemoimmuntherapie (DRC, BR, BDR, VR), Chemotherapie, Rituximab-Monotherapie (aufgrund von Tumorlast, Fitness oder Kontraindikationen).*

### **Mantelzelllymphom (MCL, Monotherapie)**

*Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MCL, charakterisiert durch Translokation t(11;14) und/oder Expression von Cyclin D1, in denen kein partielles Ansprechen erreicht wurde mit vorheriger Therapie oder die eine Progression nach der vorherigen Therapie gezeigt haben.”,*

- ohne Auflagen,