



(20330) IMBRUVICA, Janssen-Cilag AG **Änderung der Limitation in der Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2016**

1 Zulassung Swissmedic

Die neue Indikation von IMBRUVICA wurde von Swissmedic per 26. Januar 2016 wie folgt zugelassen:

Morbus Waldenström (MW)

Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, welche für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Bei IMBRUVICA (Ibrutinib) handelt es sich um einen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor. Ibrutinib wirkt spezifisch in Tumoren der B-Zell-Linie. Seit dem 1. Mai 2015 ist IMBRUVICA mit den Indikationen CLL und MCL in der SL aufgeführt. Es handelt sich um eine befristete Aufnahme bis April 2018.

Morbus Waldenström gehört zu den malignen Lymphomen, speziell zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen. Das tiefgradige B-Zelllymphom ist charakterisiert durch Infiltration des Knochenmarktes mit lymphoplasmatischen Zellen sowie einer erhöhten Produktion von IgM. Die Vermehrung des Gesamteiweisses mit hohem IgM-Anteil bewirkt einen Anstieg der Blutviskosität, was zu Mikrozirkulationsstörungen und neurologischen Störungen führen kann.

Studie 1

Treon et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia.

N Engl J Med. 2015 Apr 9;372(15):1430-40

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IMBRUVICA bei Patienten mit Morbus Waldenström (MW) (IgM sezernierendes lymphoplasmazytisches Lymphom) wurde in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase II Studie bei 63 vorbehandelten Patienten untersucht.

Die eingeschlossenen Patienten hatten ein medianes Alter von 63 Jahren, waren vorthera­piert (im Median 2 Therapien) und mussten einen ECOG Status von ≤ 2 aufweisen, wobei der Grossteil der Patienten ECOG-Performance-Status 0 aufwies.

Die Studie hatte zum Ziel, den Effekt von MYD88- und CXCR4-Mutationen auf die Wirksamkeit zu untersuchen.

Die Patienten erhielten täglich 420 mg Ibrutinib (3 Kapseln zu 140mg) für 26 4-wöchige Zyklen. Es wurde bis zur Progression oder unakzeptabler Toxizität therapiert. Patienten ohne Progression konnten mehr als 26 Zyklen erhalten. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 19.1 Monate (0.5 – 29.7 Mt.). Die Ansprechraten wurden anhand von Kriterien des 3. Internationalen Workshops zu MW beurteilt.

Primärer Endpunkt: Gesamt-Ansprechraten (ORR) (MR=minor response, PR=partial response, VGPR= very good partial response, CR=complete response)

Im primären Endpunkt zeigte IMBRUVICA eine Gesamt-Ansprechrates von 90.5% (95% CI: 80.4-96.4). Dabei gab es keine complete Response. Die major response Rate (definiert als vollständige Ansprechrate oder $\geq 50\%$ Abnahme des Serum-IgM \rightarrow PR oder besser) lag bei 73% (95% CI: 60.3-83.4). Gesamtansprechrates und major Response Rate waren abhängig vom Vorhandensein von Mutationen. MYD88-Wildtyp in Kombination mit CXCR4-Wildtyp wies mit 71.4% die tiefste Gesamtansprechrates auf. Die Major Response Rate betrug bei dieser Konstellation 28.6%.

Die geschätzte OS-Rates nach 24 Monaten beträgt 95.2%. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht. Für die Fachinformation wurden folgende Ansprechrates berücksichtigt:

ORR 82.5% bestehend aus:

- VGPR 11.1% ($\geq 90\%$ Reduktion des Serum IgM-Levels)
- PR 50.8% ($\geq 50\%$ bis 90% Reduktion des Serum IgM-Levels)
- MR 20.6% ($\geq 25\%$ bis 50% Reduktion des Serum IgM-Levels)

In der Fachinformation beruht die Ansprechrate auf einer medianen Behandlungsdauer von 14.8 Monaten (Independent review committee).

Progressionsfreies Überleben

Die geschätzte PFS-Rates nach 24 Monaten beträgt 69.1% (95% CI: 53.2, 80.5). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht.

MYD88-Wildtyp und CXCR4-Wildtyp waren assoziiert mit tieferen PFS-Rates.

Zusammenfassung der Wirksamkeit und Beurteilung durch das BAG

IMBRUVICA zeigt in der Indikation MW eine Gesamtansprechrates von 90.5%. 69.2% der Patienten sind nach 2 Jahren noch ohne Progression. Weder das mediane PFS noch das mediane OS wurden erreicht. Die mit Ibrutinib erreichte Gesamtansprechrates ist hoch, jedoch fehlt ein Vergleich versus Placebo oder versus einer aktiven Kontrolle, was helfen würde, das Resultat korrekt einzuordnen. Zudem ist das Arzneimittel auch für behandlungsnaive Patienten zugelassen, obwohl in der Zulassungsstudie keine behandlungsnaiven Patienten eingeschlossen wurden. Für mit Ibrutinib behandelte behandlungsnaive MW-Patienten gibt es bisher noch keine publizierten Daten. Seit Januar 2016 werden behandlungsnaive Patienten für eine Phase II Studie rekrutiert (NCT02604511). Gemäss ZulassungsinhaberIn können erste Resultate Ende dieses Jahres erwartet werden. Gemäss *ClinicalTrial.gov* findet die Primäranalyse im Februar 2019 statt. Das BAG beurteilt die Erstlinientherapie bei einem allfälligen Antrag der ZulassungsinhaberIn zu einem späteren Zeitpunkt, sobald entsprechende publizierte Daten vorliegen.

Das BAG schliesst daher die Erstlinientherapie von der Vergütung aus (vgl. Limitatio).

Es gibt keine Standard-of-Care Therapie in der Indikation Morbus Waldenström. Symptomatische Patienten werden aktuell mit Chemotherapie (alkylierende Substanzen oder Nukleosidanaloga) oder mit biologischen Therapien wie Rituximab (als Monotherapie oder in Kombination) behandelt. Es gibt viele Substanzen mit welchen eine Verbesserung der Gesamtansprechrates erreicht werden konnte. Es existieren allerdings kaum prospektive Phase III Daten. Gemäss einem Review von Dimopoulos MA et al. (*Waldenström's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics. Annals of Oncology 27 2016: 233-240*) werden für Rituximab als Monotherapie Ansprechrates in der Grössenordnung von ca. 30-50% erreicht. Wenn kombiniert mit Chemotherapie, können Ansprechrates gegen 100% erreicht werden. Zudem gab es sowohl unter der Rituximab-Monotherapie wie auch unter der Kombinationstherapie Patienten mit komplettem Ansprechen.

In der Schweiz gibt es zwar einige Arzneimittel die für das Non-Hodgkin-Lymphom zugelassen sind (z.B. Rituximab), allerdings nur zwei Wirkstoffe die spezifisch für Morbus Waldenström indiziert sind: Chlorambucil und Cladribin. Im Review von Rourke M et al. (*Review of clinical trials conducted in Waldenström macroglobulinemia and recommendations for reporting clinical trial responses in these patients. Leukemia & Lymphoma 2010, 51:10,1779-1792*) werden unter anderem Ansprechrates für Chlorambucil- und Cladribin-Regime aufgeführt. Bei den beiden im Review berücksichtigten Chlorambucil-Studien handelt es sich um eine Phase II sowie um eine Phase III Studie. In den Studien wurden Gesamtansprechrates von 75% (ORR mit PR oder besser) bzw. 75.5% (ORR mit MR oder besser) erreicht.

In einer der Studien gab es eine Complete Response. In allen der mit dem Wirkstoff Cladribin berücksichtigten Studien gab es ebenfalls Patienten mit komplettem Ansprechen. Es handelt sich hierbei um drei kleine Phase II Studien, die Gesamtansprechraten von 43 bis 94% (ORR mit PR oder besser) erreichten. Der grösste Teil der Patienten der erwähnten Studien mit Chlorambucil bzw. Cladribine war im Gegensatz zum Patientenpool der Ibrutinib-Studie behandlungsnaiv. Allen Studien ist gemeinsam, dass es sich in der Regel um Phase II Studien handelt mit wenig eingeschlossenen Patienten. Dies gilt allerdings auch für die von der Zulassungsinhaberin eingereichte pivotale Studie.

Seit Juli 2014 wird Ibrutinib in einer Phase III Studie in der Indikation Morbus Waldenström untersucht (NCT02165397). In dieser Studie wurden behandlungsnaive sowie vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Die Patienten werden mit Ibrutinib + Rituximab (Arm A), Placebo + Rituximab (Arm B) oder mit Ibrutinib-Monotherapie (Arm C, open-label, keine behandlungsnaiven Patienten) behandelt.

Die mit IMBRUVICA erreichten Ansprechraten sind vielversprechend für Patienten mit vorbehandeltem Morbus Waldenström. Die medianen Werte für OS und PFS wurden allerdings noch nicht erreicht. Zudem liegen dem BAG nur Daten aus einer unkontrollierten Studie vor. Auf Basis von indirekten Vergleichen kann derzeit davon ausgegangen werden, dass IMBRUVICA mindestens gleich gut wirksam ist wie bisher angewendete Therapiealternativen. Deshalb erachtet das BAG das Kriterium der Wirksamkeit befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit / Verträglichkeit / UAW

Gemäss Studie von Treon al. traten folgende arzneimittelassoziierten Nebenwirkungen Grad 2-4 bei \geq 5% der Patienten auf: Neutropenie (22%), Thrombocytopenie (14%), Pneumonie (8%), Anämie (6%), Vorhofflimmern (5%), Reflux (5%), Stomatitis (5%), Bluthochdruck (5%)

Es traten keine unerwarteten toxischen Effekte auf.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

IMBRUVICA ist eine orale Therapie die einmal täglich eingenommen wird.

Die Dosierung ist identisch wie bei der Indikation CLL: 1 x täglich 420mg (3 Kapseln zu 140mg). Es sind Packungen zu 90 und 120 Tabletten in der SL gelistet. Mit den beiden Packungen kann somit der Bedarf für 1 Monat bzw. 40 Tage gedeckt werden.

Medizinischer Bedarf

LEUKERAN (Chlormabucil) und LITAK (Cladribin) sind in der SL aufgeführt und ebenfalls für MW indiziert.

Gemäss den **NCCN Guidelines** (Version 2.2016) haben bei nicht vorbehandelten Patienten u.a. die im Folgenden aufgeführten Wirkstoffe alle eine Kategorie 2A Empfehlung:

- Ohne Stammzelltoxizität: Alemtuzumab, Bortezomib \pm Rituximab, Bortezomib /Dexamethason/ Rituximab, Everolimus, **Ibrutinib**, Ofatumumab, Rituximab ...
- Bei möglicher Stammzelltoxizität: u.a. Bendamustin \pm Rituximab, Cladribine \pm Rituximab, Chlorambucil, Fludarabine \pm Rituximab, FCR...

Gemäss den **ESMO-Guidelines** (2013, vor Zulassung von Ibrutinib für MW) sollten die Patienten gemäss dem internationalen Scoring-System für MW in die 3 Risikogruppen (klein, mittel, hoch) eingeteilt werden. Diese Risikogruppen zeigen ein **5-Jahres-Überleben** von 87, 68 bzw. 36%. Die Empfehlungen lauten folgendermassen:

- Asymptomatische Patienten: Watch and Wait
- First line (fitte Patienten): Rituximab/Chemotherapie (z.B. DRC, R-CHOP)
- Rezidiv (fitte Patienten):

- Wiederholung der Erstlinienbehandlung wenn Response > 12 Mt.
- Response < 12 Mt. → alternative Therapie
- bei aggressivem Verlauf ev. Stammzelltransplantation

Chlorambucil und Cladribin, welche in der Schweiz für MW zugelassen sind, werden gemäss Guidelines v.a. bei nicht-fitten Patienten empfohlen. Es besteht ein medizinischer Bedarf für zusätzliche Alternativen, welche breit eingesetzt werden können und welche das Overall Survival verlängern. Bisher wurde mit Ibrutinib weder das mediane PFS noch das mediane OS erreicht und es liegen auch keine vergleichenden Daten vor.

Mit IMBRUVICA werden die Therapieoptionen in der Indikation Morbus Waldenström erweitert.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
*„Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
 Als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Mantelzellymphom (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.
 Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL)
 - ab der ersten Linie bei Patienten mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation
 - ab der zweiten Linie bei Frührezidiven (Rezidiv entsprechend der Vortherapie gemäss Leitlinien bis zu maximal 3 Jahren) oder bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind
 Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.“*
- Ohne therapeutischen Quervergleich
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleiches gemäss Artikel 65b KVV
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Kps. 140mg 90 Stk.	Fr. 6261.37	Fr. 6663.90
Kps. 140mg 120 Stk.	Fr. 8337.09	Fr. 8791.50

5 Die Änderung der Limitation ist befristet bis zum 30. April 2018