



(21011) IMBRUVICA (MCL), Janssen-Cilag AG

Erweiterung der Limitierung von IMBRUVICA per 1. November 2021

1 Zulassung Swissmedic

IMBRUVICA Filmtabletten wurde von Swissmedic per 18. April 2019 zugelassen. (20330) IMBRUVICA Kapseln wurden per 10. November 2014 zugelassen. Aktuell sind folgende Indikationen für (21011) IMBRUVICA Filmtabletten 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.*

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

- 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.“

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).

Das Mantelzell-Lymphom (MCL) wird zu den indolenten Lymphomen gezählt, hat jedoch oft einen klinisch aggressiven Verlauf. 5 – 7% der malignen Lymphome in Europa werden als MCL klassifiziert. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 65 Jahre, die Altersspanne ist jedoch gross. 70% der Patienten sind männlich. Das MCL ähnelt B Zellen der Mantelzone. Pathogenomisch ist die chromosomale Translokation t(11;14) mit Überexpression von Cyclin D1 und Aktivierung des Zellzyklus. Trotz des homogenen Immunphänotyps mit Koexpression reifer B-Zellmarker und CD5 sowie der charakteristischen Translokation ist das MCL eine heterogene Erkrankung. Zusätzliche genetische Aberrationen beeinflussen das Krankheitsbild.¹ Initiale Behandlung erfolgt in der Regel durch Chemoimmunotherapie. Strahlentherapie kommt in palliativen Situationen zum Einsatz. Allogene Stammzelltransplantation (HCT) kann bei rezidiver oder refraktärer MCL in Betracht gezogen werden.

Die initialen Behandlungsoptionen sind folgende²:

- Konventionelle Chemoimmunotherapie (z.B. R-CHOP) alleine oder mit gefolgt von Erhaltungstherapie mit Rituximab
- Konventionelle Chemoimmunotherapie, gefolgt von allogener Stammzelltransplantation und Erhaltungstherapie mit Rituximab
- Intensive Chemimmunotherapie (z.B. Hyper-CVAD/Cytarabine/MTX) alleine
- Konventionelle Chemoimmunotherapie plus Strahlentherapie
- Strahlentherapie alleine

Keine der Behandlungen für MCL ist kurativ (ausgenommen allogene Stammzelltransplantation) und fast alle Patienten erleben ein Rezidiv oder eine refraktäre Erkrankung. Die Behandlung von r/r MCL ist schwierig, da es zu einer schnellen Resistenzentwicklung gegenüber Chemotherapie kommt, bzw. kommen kann. Eine bevorzugte Reihenfolge von Therapien der r/r MCL hat sich nicht etabliert. Die Wahl wird in erster Linie auf der Grundlage der vorherigen Behandlung des Patienten, der Begleiterkrankungen und der Fitness des Patienten, der erwarteten Toxizität des Schemas und der Erfahrung des Arztes getroffen. Mögliche Behandlungsmöglichkeiten der r/r MCL umfassen³:

- Ibrutinib
- Acalabrutinib
- Lenalidomide
- R-CHOP oder BR
- Aggressive Kombination von Chemotherapien
- Andere Arzneimittel (z.B. Bortezomib, Temsirolimus, Purinanaloga)

Studie 1 – RAY Studie (NCT01646021)

Dreyling et al., Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study, Lancet 2016; 387: 770–78 sowie follow-up nach 38.7 Monaten

Rule et al., Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study, Leukemia (2018) 32:1799–1803

Design

Randomisierte, Open-Label Multizenter, Phase III Studie an 280 Patienten (Median Follow-up 20 Mte).

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

¹ Onkopedia, Mantelzell-Lymphom, Stand April 2019

² UpToDate, Freedman et al., Initial treatment of mantle cell lymphoma, Stand November 2020

³ UpToDate, Freedman et al., Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma, Stand November 2020

- ≥ 18 Jahre
- refraktäre oder rezidivierende MCL
- ≥ 1 Rituximab enthaltende Chemoimmunotherapie
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 - 1

Relevante Ausschlusskriterien

- Vorangegangene Therapie mit mTOR oder BTK-Inhibitoren
- HIV, Hepatitis, aktive systemische Infektionen

Intervention

Die 280 Patienten wurden 1:1 wie folgt randomisiert

- Ibrutinib: 560 mg/d (n = 139)
- Temsirolimus (TORISEL), an Tag 1, 8 und 15 des 21-tägigen Zyklus (n = 141)
 - Zyklus 1: 175 mg
 - Zyklen 1+: 75 mg

Beide Behandlungen wurden bis zur Krankheitsprogression oder unakzeptabler Toxizität weitergeführt.

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war das PFS.

Das PFS war unter Ibrutinib signifikant länger als unter Temsirolimus. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit über 20 Monate führte eine Behandlung unter Ibrutinib im Vergleich zu Temsirolimus zu einer 57% Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod. Der Hazard-Ratio (HR) über die gesamte Patientenpopulation betrug 0.43 (95%-KI: 0.32 – 0.58, $p < 0.0001$) zu Gunsten von Ibrutinib. Der Median des PFS betrug unter Ibrutinib 14.6 Monate (95%-KI: 10.4 – N/A) und unter Temsirolimus 6.2 Monate (4.2 – 7.9). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit über 38.7 Mte war das PFS unter Ibrutinib ebenfalls signifikant länger. Das mediane PFS betrug 15.6 Mte unter Ibrutinib vs. 6.2 Mte unter Temsirolimus.

Ibrutinib vs. Temsirolimus PFS HR (95%-KI)	
Follow-Up: 20 Mte	Follow-Up: 38.7 Mte
0.43 (0.32 – 0.58) $p < 0.0001$	0.45 (0.35 – 0.60) $p < 0.001$
Mediane PFS: 14.6 vs. 6.2 Mte	Mediane PFS: 15.6 vs. 6.2 Mte

Sekundäre Endpunkte

Relevante sekundäre Endpunkte waren ORR (complete and partial), OS und 1-Jahres Überlebensrate.

Die gesamt ORR⁴ war unter Ibrutinib signifikant grösser als unter Temsirolimus (72% (n = 100) vs. 40% (n = 57)), Differenz 31.5% (95%-KI: 10.5 – 42.5, $p < 0.0001$). Der Unterschied im OS war nicht signifikant. Nach 20 Monaten waren 42% der Patienten unter Ibrutinib und 45% der Patienten unter Temsirolimus gestorben. Das mediane OS unter Ibrutinib wurde nicht erreicht und betrug unter Temsirolimus 21.3 Monate (HR = 0.76 (95%-KI: 0.53 – 1.09, $p = 0.1324$)). Die 1-Jahres Überlebensrate unter Ibrutinib betrug 68% und unter Temsirolimus 61%.

Follow-up 38.7 Mte

Nach 38.7 Monaten lag das mediane OS bei 30.3 vs. 23.5 Monate (HR = 0.74 (95%-KI: 0.54 – 1.02), $p = 0.0621$). Die ORR lag bei 77% unter Ibrutinib und bei 47% unter Temsirolimus, OR = 4.27 (95%-KI: 2.47 – 7.39), $p < 0.0001$.

⁴ Beurteilt durch unabhängiges Komitee

	Nachbeobachtungszeit	
	20 Mte	38.7 Mte
Endpunkte	Ibrutinib vs. Temsirolimus	
Gesamt ORR	OR = 3.98 (95%-KI: 2.38 – 6.65), p < 0.0001	OR = 4.27 (95%-KI: 0.247 – 7.39), p < 0.0001
OS	HR = 0.76 (95%-KI: 0.53 – 1.09, p = 0.1324).	HR = 0.74 (95%-KI: 0.54 – 1.02), p = 0.0621

Sicherheitsrelevante Aspekte

Obwohl die Behandlungsdauer unter Ibrutinib ca. 4-Mal länger war als unter Temsirolimus (14.4 vs. 3.0 Mte) war die Häufigkeit der meisten kumulativen, behandlungsbegleitenden unerwünschten Nebenwirkungen (TEAE) in der Ibrutinib-Gruppe niedriger. Bei 99% der Patienten in beiden Gruppen wurden TEAE gemeldet. TEAE Grad 3 und höher wurden von 68% der Patienten unter Ibrutinib und von 87% der Patienten unter Temsirolimus gemeldet.

Die häufigsten ($\geq 20\%$ der Patienten) TEAE in der Ibrutinib-Gruppe waren:

- Durchfall (29%)
- Husten (22%)
- Müdigkeit (22%)

Vorhofflimmern wurde in 4% der Ibrutinib-Gruppe gemeldet und in 1% der Temsirolimus-Gruppe. Die Sicherheitsrelevante Aspekte waren auch nach 38.7 Monate mit der Analyse nach 20 Monaten konsistent. Auch nach der verlängerten Nachbeobachtungszeit wurden keine neuen späten oder kumulativen Toxizitäten gefunden.

Studie 2 – Rule et al., Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis, haematologica 2019; 104:e211

Design

Gepoolte Analyse über 370 Patienten mit r/r MCL behandelt mit Ibrutinib in 3 klinischen Studien (Phase II PCYC-1104, Phase II SPARK und Phase III RAY (Studie 1)).

Intervention

Ibrutinib: 560 mg/d

Beide Behandlungen wurden bis zur Krankheitsprogression oder unakzeptabler Toxizität weitergeführt.

Endpunkte

Medianes PFS war 12.5 Mte (95%-KI: 9.8 – 16.6)

Medianer OS war 26.7 (95%-KI: 22.5 – 38.4)

ORR bei 258 Patienten (69.7%)

Sicherheitsrelevante Aspekte

TEAEs Grad ≥ 3 traten bei 296 (80%) der Patienten auf. Am häufigsten waren:

- Neutropenie (17.0%)
- Thrombozytopenie (12.4%)
- Pneumonie (12.7%)
- Anämie (10.%)
- Vorhofflimmern (AF/Vorhofflattern 6.2%)
- Bluthochdruck (5.1%)

Die Inzidenz von Grad ≥ 3 TEAEs nahm im Allgemeinen mit fortgesetzter Behandlung ab.

Studie 3 – Wang et al., Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results, Blood. 2015;126(6):739-745 (PCYC 1104 (Wang et. al., NEJM, 2013 und Update als Abstract von Wang et al., ASH, 2014))

Design

Multizentrische Phase 2 Studie, nicht randomisiert, Open-Label, single-Arm.

Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- ECOG Performance Status \leq 2
- 1 bis 5 vorausgegangene Therapien für MCL
- rezidives oder refraktäres MCL

115 Patienten wurden folgendermassen klassifiziert:

- Vorherige Behandlung mit Bortezomib (VELCADE) (N=48)
- Keine vorausgehende Behandlung mit Bortezomib (N=63)

Intervention

Ibrutinib: 560 mg/d

Beide Behandlungen wurden bis zur Krankheitsprogression oder unakzeptabler Toxizität weitergeführt.

Primärer Endpunkt

Ansprechraten (Wang et al. NEJM, 2013) bei einem medianen Follow-up von 15.3 Monaten:

	Keine vorherige Behandlung mit Bortezomib (N=63)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (N=48)	Alle Patienten (N=111)
Gesamtansprechrate	43 (68%)	32 (67%)	75 (68%)
Komplette Remission	12 (19%)	11 (23%)	23 (21%)
Partielles Ansprechen	31 (49%)	21 (44%)	52 (47%)
Kein Ansprechen	20 (32%)	15 (31%)	35 (32%)

Update (Abstract 4453, ASH 2014) bei einem medianen Follow-up von 26.7 Monaten:

	Keine vorherige Behandlung mit Bortezomib (N=63)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (N=48)	Alle Patienten (N=111)
Gesamtansprechrate	68%	65%	67%

Publikation (medianer Follow-up 26.7 Mte.)

Patienten mit SD oder besser konnten in die Langzeitstudie eingeschlossen werden.

Mediane Behandlungsdauer 8.3 Mte.

ORR 67% (mit 23% CR) (investigator-assessed, ORR = CR oder PR)

Sekundäre Endpunkte

Dauer des Ansprechens/PFS/OS bei einem medianen Follow-up von 15.3 Monaten (Wang et al. NEJM, 2013):

	Keine vorherige Behandlung mit Bortezomib (N=63)	Vorherige Behandlung mit Bortezomib (N=48)	Alle Patienten (N=111)
Geschätzte mediane Ansprechdauer	15.8 Mte (95% CI 5.6-NR)	NR	17.5 (95% CI 15.8-NR)
Geschätztes medianes PFS	7.4 Mte (95% CI 5.3-19.2)	16.6 Mte (95% CI 8.3-NR)	13.9 Mte (95% CI 7.0-NR)
Medianes OS	NR (95% CI 10.0-NR)	NR (95% CI 11.9-NR)	NR (95% CI 13.2-NR)

Update (Abstract 4453, ASH 2014) bei einem medianen Follow-up von 26.7 Monaten:

	Alle Patienten (N=111)
mediane Ansprechdauer	17.5 Mte (95% CI 14.9-NR)
medianes PFS	13 Mte (95% CI 7.0-17.5)
Medianes OS	22.5 Mte (95% CI 13.7-NR)

- Geschätzte PFS-Rate nach 24 Mte: 31% (95% CI 22.3-40.4)
- Geschätzte OS-Rate nach 24 Mte: 47% (95% CI 37.1-56.9)

Publikation (medianer Follow-up 26.7 Mte.) (entspricht Resultaten von Abstract 4453)

- medianen DOR von 17.5 Mte (95% CI: 14.9, NE)
- PFS 13 Mte (95% CI: 7.0, 17.5), OS: 22.5 Mte (95% CI: 13.7, NE)
- Subgruppenanalyse siehe Studie
- 24-Mte-PFS-Rate: 31%
- 24-Mte-OS-Rate: 47%

Sicherheitsrelevante Aspekte

Die häufigsten AE welche in mehr als 30% der Patienten auftraten waren:

- Diarrhöe (54%)
- Müdigkeit (50%)
- Nausea (33%)
- Dyspnoe (32%) (Primär in Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten)

Die häufigsten hämatologischen AE \geq Grad 3 waren:

- Neutropenie (17%)
- Thrombozytopenie (13%)
- Anämie (11%)

Das Sicherheitsprofil von Ibrutinib war überschaubar, es wurden keine unvorhergesehenen AE bei der Nachbeobachtung beobachtet und es gab nur wenige Abbrüche und Dosisreduzierungen aufgrund von AEs. Durchfall war die häufigste AE im Zusammenhang mit der Ibrutinib-Therapie, war aber in erster Linie von geringem Schweregrad und wurde, wenn nötig, mit rezeptfreien Medikamenten behandelt. Kein Patient brach die Therapie aufgrund von nicht beherrschbarem Durchfall ab.

Sicherheit / Verträglichkeit

In der Studie von Wang et al. (NEJM, 2013) traten folgende UAW in mehr als 20% der Patienten auf: milde bis moderate Diarrhoe (50%), Müdigkeit (41%) und Nausea (31%), periphere Ödeme (28%), Dyspnoe (27%), Verstopfung (25%), obere Atemwegsinfektionen (23%), Erbrechen (23%), verminderter Appetit (21%). Die meisten UAW waren Grad 1 oder 2 Nebenwirkungen. Die häufigsten schweren UAW (Grad 3/4) betrafen Neutropenien (16%), Thrombozytopenien (11%) und Anämie (10%). In 7% der Patienten führten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch. 16 Patienten (14%) verstarben während der Therapie (12 wegen Progression, 4 wegen UAW). Klinisch bedeutsam ist die erhöhte Blutungsrate unter Vitamin-K-Antagonisten. Daher wird die gleichzeitige Therapie nicht empfohlen. Ibrutinib wird hauptsächlich über CYP 3A4 metabolisiert. Die Kombination mit starken Induktoren oder Inhibitoren wird nicht empfohlen.

Studie 1

- Mediane Behandlungsdauer: 14.4 Mte. (Ibr.) vs. 3 Mte. (Tem.)
- Grad ≥ 3 : 68% (Ibr.) vs. 87% (Tem.)
- Abbrüche wegen Studienmedikation: 6% (Ibr.) vs. 26% (Tem.)
- Häufigste UAW unter Ibr. ($\geq 20\%$): Diarrhoe 29%, Husten 22%, Fatigue 22%
- Häufigste UAW unter Tem. ($\geq 20\%$): Thrombozytopenie 56%, Anämie 43%, Diarrhoe 31%, Fatigue 29%, Neutropenie 26% usw.

- UAW von Interesse (\geq Grad 3): Vorhofflimmern 4% vs. 1%, Schwere Blutungen 10% vs. 6% (unter Berücksichtigung der Therapiedauer gab es unter Temsirolimus mehr Fälle), neue maligne Tumoren 4% vs. 3%

Studie 2 (gepoolte Analysen)

- Neutropenie (17.0%), Thrombozytopenie (12.4%), Pneumonie (12.7%), Anämie (10.0%), Vorhofflimmern (AF/Vorhofflattern 6.2%), Bluthochdruck (5.1%)
- Die Inzidenz von Grad \geq 3 TEAEs nahm im Allgemeinen mit fortgesetzter Behandlung ab.

Studie 3

- UAW $>$ 30%: Diarrhoe (54%), Fatigue (50%), Nausea (33%), Dyspnoe (32%)
- häufige hämatologische UAW: Thrombocytopenie (22%), Neutropenie (19%), Anämie (18%)
- Häufigste \geq Grad 3 UAW: Pneumonie (8%), HWI-Infektionen (4%), Cellulitis
- UAW von Interesse: Blutungen \geq Grad 3: 6%, Infektionen \geq Grad 3 28%, Vorhofflimmern: Grad 3 6%
- Die Prävalenz vieler UAW war in den ersten 6 Monaten am höchsten und reduzierte sich dann

Caldeira et al., Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis, PLoS ONE 14(2):e0211228 (2019)

„Results: There were 8 eligible RCTs (2580 patients), all reporting safety data of interest. Ibrutinib was associated with a significant increase in the **risk of hypertension** with a RR of 2.82 (95% CI 1.52–5.23) with moderate quality evidence. Ibrutinib increased significantly the risk of **atrial fibrillation** with a RR of 4.69 (95%CI 2.17–7.64) with high quality evidence. [...]“

Medizinische Leitlinien

Onkopedia – Dreyling et al., Mantelzell-Lymphom, Stand April 2019

„Rezidiv / Progress / Refraktarität

1. Auch im Rezidiv ist die Immunchemotherapie Standard (bei initialer Remissionsdauer \geq 6 Monate). Die Wahl des Schemas erfolgt in Abhängigkeit von der Primärtherapie.
2. Bei Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung führt **Ibrutinib** gegenüber Temsirolimus zu einer Erhöhung der Remissionsrate von 40% auf 72% und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,43; Median 8,4 Monate). Die Gesamtüberlebenszeit wird nicht signifikant verlängert.
3. Bei Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung führt Lenalidomid gegenüber einer Therapie nach Wahl des Arztes zu einer Erhöhung der Remissionsrate und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,61; Median 3,5 Monate). Die Kombination mit Rituximab führt zu höheren Ansprechraten bei vergleichbarer Verträglichkeit [15].
4. Der mTOR-Inhibitor Temsirolimus führt bei Patienten mit mehrfach rezidivierter oder refraktärer Erkrankung gegenüber einer Monotherapie nach Wahl des Arztes zu einer Steigerung der Remissionsrate sowie zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,44; Median 2,9 Monate - nach Mitteilung des Erstautors beruht die letztere Zahl auf der gemeinsamen Auswertung der beiden Temsirolimus-Arme) [16], siehe Mantelzell-Lymphom - Zulassung.
5. Einen weiteren vielversprechenden Therapieansatz stellt der Proteasomeninhibitor Bortezomib dar, hier liegen allerdings keine randomisierten Studien zur Monotherapie vor [17].
6. Bei 20 Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Progress unter der Therapie mit einem BTK-Inhibitor zeigte (das für MCL nicht zugelassene) Venetoclax ein Gesamtansprechen (ORR) von 53% [22].“

Zu Ibrutinib nimmt die Guideline wie folgt Stellung: „[...] Ibrutinib führte in einer multizentrischen, randomisierten Studie gegenüber Temsirolimus zu einer Steigerung der Remissionsraten auf 72%, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,43; Median 8,4 Monate), zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten krankheitsassoziierter Symptome und zur Senkung der Nebenwirkungen. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens war statistisch nicht signifikant, möglicherweise auch beeinflusst durch Switching vom Kontroll- in den Ibrutinib-Arm. Nebenwirkungen der Ibrutinib-Monotherapie in der Studie MCL3001 vom Schweregrad CTCAE 3/4 waren Neutropenie (13%), Thrombozytopenie (9%), Anämie (8%), Fatigue (4%), Diarrhoe (3%) und Fieber (1 %). Schwere Nebenwirkungen trugen signifikant seltener als im Temsirolimus-Arm auf. [...]“

ESMO – Dreyling et al., Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017

„Rezidivierende Erkrankung

Eine wiederholte Biopsie wird empfohlen, um wichtige prognostische Merkmale des MCL zu identifizieren. Die Auswahl Behandlung hängt von der Wirksamkeit der vorherigen Schemata ab. Bei frühen Rezidiven (< 12 – 24 Monate) sollte ein nicht kreuzresistentes Schema [Bendamustin oder HD-AraC-haltige Schemata, z. B. Rituximab, Bendamustin und Cytarabin (R-BAC)] nach CHOP oder umgekehrt bevorzugt werden. Rituximab sollte hinzugefügt werden, wenn mit dem vorangegangenen antikörperhaltigen Schema eine Dauer der Remission von > 6 Monaten erreicht wurde. Bei frühen Rezidiven oder in refraktären Fällen sollten neuere zielgerichtete Ansätze dringend in Betracht gezogen werden. Unter den zugelassenen Substanzen erreicht **Ibrutinib** die höchsten Ansprechraten und in einigen Fällen auch Langzeitremissionen, allerdings zeigen frühe Rezidive sehr aggressive Züge. Wenn Kontraindikationen für die Ibrutinib-Therapie bestehen, insbesondere ein hohes Blutungsrisiko, können mit **Lenalidomid** (vorzugsweise in Kombination mit Rituximab) in einigen Fällen auch Dauerremissionen erreicht werden. **Temsirolimus** und **Bortezomib** haben sich als wirksam erwiesen, sollten aber aufgrund von Phase-II/III-Studien vorzugsweise in Kombination mit ChT eingesetzt werden. Die Erhaltungstherapie mit **Rituximab** hat ein günstiges Sicherheitsprofil und verlängert das PFS und OS bei rezidivierender Erkrankung.“

UpToDate – Freedman et al., Treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma, Literature review current through: Nov 2020

„Most patients with MCL experience serial relapse and may be treated with many available agents at some point during their disease course. A preferred order for their use has not been established. A choice is primarily made based on the patient's prior treatment, patient comorbidities and performance status, the regimens' expected toxicities, and the clinician's experience with the regimens. Most of these regimens have not been compared directly in randomized trials.“

Gemäss der Guideline sind die Therapieoptionen folgende:

- Ibrutinib: Ansprechen in etwa 2/3 der Patienten, welches meistens mehr als 1 Jahr anhält. Bevorzugte Behandlung bei Patienten, welche keine Infusionen möchten oder bei alten/unfitten Patienten welche R-CHOP nicht mehr tolerieren.
- Acalabrutinib: Aktivität und Toxizität vergleichbar mit Ibrutinib (2nd Generation BTK)
- Lenalidomid: Ansprechen in etwa 2/3 der Patienten
- R-CHOP oder BR: Verwendung der Standard-Chemotherapie kann bei einigen Patienten zu einem guten OS führen.
- Rituximab: Als Monotherapie begrenzte Wirksamkeit, aber sehr gut verträglich
- Aggressive Kombination von Chemotherapien: R-ICE, R-DHAP, hohe Dosen Cytarabin und Cisplatin
- Andere Arzneimittel:
 - Bortezomib: Gutes Toxizitätsprofil aber eher tiefes Ansprechen. Reserviert für Patienten mit diversen Rezidiven.
 - Temsirolimus: Bescheidene Ansprechrate.

Zu Ibrutinib nimmt die Guideline wie folgt Stellung: „*Single-agent treatment with the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib results in an at least partial response in approximately two-thirds of patients and a median progression-free survival (PFS) of ≥15 months. Ibrutinib has demonstrated improved efficacy and better tolerability when compared with temsirolimus, but it has not been directly compared with other agents in this setting. A small case report also demonstrated responses in three patients with central nervous system involvement, suggesting that ibrutinib might cross the blood brain barrier.*“

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Bei der Initialtherapie der MCL gelten R-CHOP oder das BR Behandlungsschema als Erstlinientherapien, bzw. Standard of Care (SOC). Bei der Behandlung der refraktären oder rezidivierenden MCL fehlen jedoch klare SOC. Bei r/r MCL wird in Abhängigkeit der Remissionsdauer und der Primärtherapie das Schema ausgewählt. Es kommen diverse Chemoimmunotherapien in Frage, viele davon enthalten Rituximab. Ein direkter Vergleich von Ibrutinib gegenüber den gängigen Chemoimmunotherapien liegen

immer nicht vor. Nach wie vor liegt nur der direkte Vergleich mit Temsirolimus vor, bei welchem die Überlegenheit von Ibrutinib beobachtet wurde.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Vorgelegte Studien

Mit Ausnahme von Temsirolimus liegen keine vergleichenden Daten gegen Chemoimmunotherapien vor. In den eingereichten Studien mit Patienten mit r/r MCL wurden bei den diversen Endpunkten folgende Resultate beobachtet:

PFS: In Studie 1 wurde eine PFS von 15.6 Mte beobachtet (Follow-up 38.7 Mte) und in Studie 3 von 13 Mte. Die Resultate der gepoolten Analyse (Studie 2) haben ein medianes PFS von 12.5 Mte ergeben.

OS: Das OS in Studie 1 lag bei 30.3 Mte (Follow-up 38.7 Mte) und war nicht signifikant besser als die OS unter Temsirolimus. In der gepoolten Analyse (Studie 2) lag das mediane OS bei 26.7 Mte.

ORR: Die ORR betrug 72% (Studie 1), 67% (Studie 3), bzw. 69.7% (Studie 3).

Tappenden et al., Ibrutinib for Treating Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal, Pharmacoeconomics (2019) 37:333–343

„Conclusion of the ERG Report⁵: As R/R MCL is a relatively rare disease, few real-world data are available. Only three studies of ibrutinib in patients with R/R MCL were identified, and these did not reflect treatment pathways relevant to current clinical practice in England. Based on the ERG’s additional analyses, **ibrutinib was associated with a slower rate of disease progression than R-chemo** (random effects HR 0.27; 95% CrI 0.06–1.26), although the result was **inconclusive as it did not reach statistical significance** at the 95% level. The estimated median HRs for OS for ibrutinib versus R-chemo ranged from 0.98 to 1.96, depending on the data source used for the rituximab arm of the network. This illustrates the **high level of uncertainty** for this comparison. Based on analyses of the company’s model undertaken by the ERG (including the company’s original PAS), the ICER for ibrutinib versus R-chemo is likely to be greater than £59,952 per QALY gained in the overall R/R MCL population. The cost-effectiveness profile of ibrutinib appears to be improved in the one prior LOT subgroup but may be subject to confounding due to the post hoc definition of the subgroup and subject to bias due to the poor fit of the Weibull function used to model PFS.“

Sharman et al., Treatment patterns and outcomes among mantle cell lymphoma patients treated with ibrutinib in the United States: a retrospective electronic medical record database and chart review study, British Journal of Haematology (2020)

Retrospektive Studie von Ibrutinib-behandelten Patienten mit MCL. Die Patienten wurden im US Oncology Network (USON) betreut. Von den 1914 Patienten mit MCL wurden 159 (8.3%) mit Ibrutinib behandelt. 80% der Patienten hatten bereits eine frühere Behandlung erhalten (LOT1⁶(n = 12), LOT2 (n = 86), LOT3+ (n = 61).

Die gefundenen Ergebnisse waren folgende:

- Medianes OS für alle Patienten unter Ibrutinib (n = 159): 25.8 Mte (95%-KI: 19.9 – N/A)
- Gesamtabbruchrate Ibrutinib (Follow-up: 16.1 Mte): 84% (Progression: 34.6%, Toxizität: 25.6%, andere Gründe: 23.3%, Tod: 14.3%)
 - Abbruch aufgrund von Toxizität war grösser als beobachtet in den klinischen Studien
 - Es wurde ebenfalls ein grösserer Anteil an Patienten gefunden, welche eine Dosisreduktion von Ibrutinib hatten im Vergleich zu Wang et al. (16.4% vs. 6%)

Die Schlussfolgerung der Autoren war folgende: „In conclusion, our present study demonstrated similar patient outcomes as those reported in clinical trials with differences in patients’ tolerability to ibrutinib. However, the need to better understand ibrutinib outcomes in patients treated in community oncology settings is warranted.“

⁵ Evidence Review Group (ERG).

⁶ LOT = Line of treatment

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

IMBRUVICA wird in den Dosisstärken 140 mg, 280 mg, 420 mg und 560 mg zu Packungen à 28 Stück angeboten. Entsprechend Fachinformation wird täglich 1 Tablette IMBRUVICA à 560 mg eingenommen. Bei Nebenwirkungen kann die Dosis auf 1 x täglich 420 mg reduziert werden. Somit reicht eine Packung für die Behandlung über 28 Tage aus.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA – Imbruvica (Ibrutinib), EMA/423223/2020 EMEA/H/C/003791

„Mantelzell-Lymphom

In einer Studie mit 111 Patienten mit Mantelzell-Lymphom, das zuvor nicht angesprochen hatte oder nach einer vorangegangenen Behandlung zurückgekehrt war, zeigten 21 % der Patienten, die Imbruvica einnahmen, ein vollständiges Ansprechen (d. h. das Verschwinden aller Anzeichen von Krebs), und bei 47 % wurde ein teilweises Ansprechen verzeichnet (d. h. der Zustand des Patienten hatte sich zwar verbessert, einige Anzeichen der Krankheit blieben jedoch bestehen). Die durchschnittliche Ansprechdauer betrug 17,5 Monate. In einer zweiten Studie, an der 280 Patienten mit Mantelzell-Lymphom teilnahmen, wurde Imbruvica mit einem anderen Krebsarzneimittel, Temsirolimus, verglichen. Die durchschnittliche Zeitdauer bis zum Tod der Patienten oder bis zur Verschlimmerung der Erkrankung betrug 15 Monate bei Patienten, die Imbruvica einnahmen, gegenüber 6 Monaten bei Patienten unter Temsirolimus. [...] Darüber hinaus war Imbruvica bei Mantelzell-Lymphom-Patienten wirksam, die auf eine vorangegangene Behandlung nicht angesprochen hatten bzw. bei denen die Krankheit danach erneut auftrat, also einer Patientengruppe mit schlechter Prognose und wenig anderen Behandlungsoptionen. [...] Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Imbruvica gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.“

FDA

Imbruvica wurde am 13. November 2013 von der FDA zur Behandlung der MCL zugelassen.

Beurteilung ausländischer Institute

G-BA (Beschluss vom 21. Juli 2016)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Für Patienten, für die Temsirolimus die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- Für Patienten, für die Temsirolimus nicht die patientenindividuell geeignete Therapieoption darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE - Ibrutinib for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma Technology appraisal guidance [TA502] Published date: 31 January 2018

„Recommendations: 1.1 Ibrutinib is recommended as an option for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma in adults, only if:

- they have had only 1 previous line of therapy and
- the company provides ibrutinib with the discount agreed in the commercial access agreement with NHS England.“

HAS - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis, 17 mai 2017, ibrutinib

„Compte tenu :

- du résultat en termes de survie sans progression désormais observé en faveur de IMBRUVICA par rapport au temsirolimus, qui est un comparateur cliniquement pertinent,
- malgré l'absence de différence sur la survie globale entre les groupes IMBRUVICA et temsirolimus,
- du besoin médical qui n'est que partiellement couvert,

- *et d'un profil de tolérance plus favorable de IMBRUVICA par rapport au temsirolimus en termes d'événements indésirables de grade ≥ 3 avec un taux de 67,6% versus 87,1% respectivement, la Commission considère que IMBRUVICA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au temsirolimus dans le traitement des patients adultes présentant un lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire.*

Medizinischer Bedarf

Das MCL ist ein aggressiver Subtyp des Non-Hodgkin-Lymphom. Das MCL ist medikamentös nicht heilbar und präsentiert sich in der Regel in einem späten Stadium mit einem medianen überleben von 4-5 Jahren. Patienten mit rezidiver Erkrankung sprechen schlecht auf Chemotherapie an und die Erkrankung ist schnell fortschreitend. Es gibt keine Zweitlinien-Standard-Chemotherapie beim rezidivierten MCL. Die allogene Stammzelltransplantation kann nur bei jungen bzw. fitten Patienten eingesetzt werden (Durchschnittsalter beim MCL 60-65 Jahre). Es besteht ein medizinischer Bedarf für Therapien im rezidivierten/refraktären Stadium welche die Progression hinauszögern und das Leben verlängern bei gleichzeitig handhabbarer Toxizität. Weitere neue Therapieansätze neben IMBRUVICA sind der Studienkomparator Temsirolimus (nicht zugelassen für MCL in der Schweiz) sowie die für MCL zugelassenen Arzneimittel REVLIMID (Lenalidomid) und VELCADE (Bortezomib).

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Platz des Arzneimittels in der Therapie für die zur Vergütung beantragte Indikation ist weitestgehend geklärt. Ein medizinischer Bedarf in der Schweiz ist vorhanden. Die neue Packung zu 560 mg (Filmtabl, 560 mg, 28 Stk) erachtet das BAG nur für den Einsatz zur Behandlung der MCL als Zweckmässig und soll auf diese Indikation limitiert werden. Somit sind alle erforderlichen Packungen und Dosisstärken vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Nebenindikation refraktäres / rezidives Mantelzellymphom (r/r MCL) für Imbruvica / Filmtabl / 560 mg / 28 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	TK pro 28 Tagen [Fr.]
REVLIMID (Lenalidomid)	Kaps, 21 Stk, 25 mg	6'145.26	25 mg/d, Tag 1 – 21 pro Zyklus von 28 Tagen	6'145.26
TQV-Niveau				6'145.26
TQV-Preis IMBRUVICA 560 mg, 28 Stk. (FAP)				6'145.26

- sowie aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation r/r CLL für Imbruvica / Filmtabl / 420 mg / 28 Stk:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP [Fr.]	Dosierung	Dosis [mg]	Kosten pro Monat [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	72.05	400 mg/d (inkl. 5-wöchige Aufdosierung)	400 mg/d	3'118.63
	Filmtabl 50 mg, 7 Stk	180.11			
MABTHERA (Rituximab)	Filmtabl 100 mg, 7 Stk	360.23			
	Filmtabl 100 mg, 14 Stk	720.46			
	Filmtabl 100 mg, 112 Stk	5'763.66			
	Inf Konz 100 mg/10ml, 2 Amp 10 ml	532.16	6 Zyklen (1 x 375 mg/m ² + 5 x 500 mg/m ²)	1 x 671.25 mg/m ²	
	Inf Konz 500 mg/50ml, Amp 50 ml	1'325.87		6 x 895.00 mg/m ²	

TQV-Preis pro progressionsfreier Monat⁷ (53.6 Mte⁸)	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 ⁹) 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
Filmtabl, 420 mg, 28 Stk	Fr. 5'351.54
Filmtabl, 560 mg, 28 Stk	Fr. 7'150.34

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Der FAP der Packung zu 560 mg wird auf das TQV-Niveau in der Indikation MCL gesenkt (Fr. 6'145.26),
- 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
Filmtabl, 560 mg, 28 Stk	Fr. 6'145.26	Fr. 6'544.90

- mit einer Limitierung:

Die Packung IMBRUVICA, Filmtabl, 560 mg, 28 Stk wird auf die Indikation Mantelzellymphom limitiert. Diese Dosisstärke soll nur bei Patienten mit MCL vergütet werden.

„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.*

⁸ 1 Mt = 30.41666 Tage

⁹ Kater et al., 125 Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx), 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, December 5 – 8, 2020

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.