



## (21011) IMBRUVICA (MW), Janssen-Cilag AG

### Änderung/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  $\leq 70$  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, bzw. Änderung/Erweiterung der Limitierung folgender Indikation beantragt:

##### 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.“

## 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).

Die Morbus Waldenström ist eine seltene Erkrankung und mach 1 – 3% aller Non-Hodgking-Lymphome aus und gehört zu den indolenten Lymphomen. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Sie wird als lymphoplasmozytisches Lymphom mit obligater Infiltration des Knochenmarks und monoklonaler IgM Gammopathie definiert. Durch die Infiltration des Knochenmarks mit Verdrängung der normalen Hämatopoese und durch die Hypersekretion von monoklonalem Immunglobulin M (IgM) entstehen die klinisch relevanten Symptome. Die 5-Jahresüberlebensrate (erhoben im Zeitraum 2001 – 2020) lag in den USA bei 78%. Die Therapie der MW orientiert sich an der Individuellen Symptomatik. Eingesetzt werden Zytostatika, Anti-CD20 Antikörper und gezielte Medikamente. Bei dem Hyperviskositätssyndrom kann eine Plasmapherese indiziert sein. Die Standard Induktionstherapie bei fitten Patienten ist die Kombination von Rituximab und einer Standard-Chemotherapie: Rituximab + Bendamustin (R-Bendamustin), Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab (DCR), Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid (R-FC) und Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednison (R-CHOP). Die Therapie der Wahl sind R-Bendamustin und DCR. Bei älteren komorbiden Patienten ist eine Rituximab-Monotherapie eine Alternative, jedoch mit geringerer Wirksamkeit. Ibrutinib-Monotherapie stellt eine Option dar, bei Patienten die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht in Frage kommen.<sup>1</sup>

### Studie 1 – iNNOVATE (PCYC-1127-CA)

Dimopoulos et al., Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia, *N Engl J Med* 2018;378:2399-410.

#### Design

Randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, Multizenter, Phase-III Studie an 150 Patienten, mit einer open-label Substudie mit 31 Patienten.

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre
- unbehandelte oder zuvor behandelte MW (Median Anzahl vorherige Therapien: 4 (2 – 6, 45% der Patienten waren Therapie-naiv)
- Symptomatische Erkrankung (gem. Workshop Definition<sup>2</sup>)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 - 2

Relevante Ausschlusskriterien

- Beteiligung des ZNS
- Refraktär auf die letzte vorherige Rituximab-basierte Therapie

Relevante Einschlusskriterien der open-label Substudie

- Patienten mit MW, die nicht mindestens ein geringes Ansprechen (MR) erreichten oder die <12 Monate nach ihrer letzten **Rituximab-haltigen** Therapie einen Rückfall erlitten, erhielten<sup>3</sup>

#### Intervention

Die Gruppen wurden 1:1 randomisiert

---

<sup>1</sup> Onkopedia, Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom), Stand: Dezember 2018

<sup>2</sup> at least 1 of the recommendations from the Second International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia for requiring treatment (Kyle 2003)

<sup>3</sup> Dimopoulos et al., Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macro globulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 241–50.

- Ibrutinib + Rituximab: Ibrutinib 420 mg/d (3 x 140 mg/d) + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> in den Wochen 1 – 4 und 17 - 20
- Rituximab: Placebo + Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> in den Wochen 1 – 4 und 17 - 20

Patienten der Placebogruppe durften nach Krankheitsprogression zu Ibrutinib wechseln. Ibrutinib wurde bis Progression oder unakzeptabler Toxizität weitergeführt.

#### Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt war Progression free survival (PFS).

Die Studie erreichte den Endpunkt mit einer Verbesserung des medianen PFS. Das mediane PFS wurde unter Ibrutinib + Rituximab (IR) nicht erreicht. Unter Placebo + Rituximab war der mediane PFS 20.3 Monate (HR = 0.202 (95%-KI: 0.107 – 0.380),  $p > 0.0001$ ).

Der Kaplan-Meier Schätzung der PFS nach 30 Monaten war 82% für IR und 28% für Placebo + IR.

| 30 Mte                                    | Ibrutinib + Rituximab (n = 75) | Placebo + Rituximab (n = 75) | Ibrutinib (Mono) Substudie |
|---|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>PFS (IRC) [Mte]</b> (Median n, 95%-KI) | NA (35.0 – N/A)                | 20.3 (13.7 – 27.6)           | N/A (27.4 – N/A)           |
| p-Wert                                    | < 0.0001                       |                              | N/A                        |
| HR(95%-KI)                                | 0.202 (0.107 – 0.380)          |                              | N/A                        |

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum PFS unterstützen das Ergebnis der primären Analyse und der Behandlungseffekt war über die vorselektierten Untergruppen hinweg konsistent. Der Vorteil von IR gegenüber Rituximab war unabhängig vom MYD88- oder CXCR4-Genotyp.

Die HR bezüglich PFS in behandlungsnaiven Patienten war 0.34 (95%-KI: 0.12 – 0.95) und in vorbehandelten Patienten 0.17 (95%-KI: 0.08 – 0.36) zu Gunsten von Ibrutinib + Rituximab.

Inzwischen sind Daten aus dem 5-Jahres (bzw. Median 50 Mte) Follow-Up vorhanden<sup>4,5</sup>, welche am 62<sup>nd</sup> ASH Annual Meeting and Exposition Anfangs Dezember 2020 vorgestellt worden sind. Der mediane PFS unter Ibrutinib + Rituximab war nach 50 Monaten nicht erreicht. Das mediane PFS unter Rituximab war 20.3 Mte. Die PFS-Rate war 68% für IR vs. 25% für Rituximab zum Zeitpunkt 54 Monate. Der Vorteil von IR gegenüber Rituximab war unabhängig davon, ob die Patienten behandlungsnaiv waren oder nicht und unabhängig von Genotyp (MYD88- oder CXCR4). Für Ibrutinib (Mono) war das mediane PFS 39 Monate (Follow-Up Median 58 Monate). Die PFS-Rate zum Zeitpunkt 60 Monate betrug 40%.

| 54 Mte/58 Mte  | Ibrutinib + Rituximab (n = 75) | Placebo + Rituximab (n = 75) | Ibrutinib (Mono) Substudie |
|--|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Alle Patienten PFS (IRC) [Mte]</b> (Median n, 95%-KI) | NA (57.7 – N/A)                | 20.3 (13.0 – 27.6)           | 39 (25 – N/A)              |
| p-Wert   | < 0.0001                       |                              | N/A                        |
| HR(95%-KI)   | 0.25 (0.15 – 0.42)             |                              | N/A                        |
| Behandlungsnaiv PFS HR(95%-KI)                           | 0.32 (0.14 – 0.70)             |                              | N/A                        |
| Vorbehandelt PFS HR(95%-KI)                              | 0.22 (0.11 – 0.43)             |                              | N/A                        |

<sup>4</sup> Buske et al., Five-year follow-up of ibrutinib plus rituximab vs placebo plus rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: final analysis from the randomized phase 3 iNNOVATE study. Abstract. ASH Annual Meeting, Dec 2020.

<sup>5</sup> Trotman et al., Long-term follow-up of ibrutinib treatment for rituximab-refractory Waldenström's Macroglobulinemia: final analysis of the open-label substudy of the phase 3 iNNOVATE trial. Poster. ASH Annual Meeting, Dec 2020.

### Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte waren „Zeit bis nächste Behandlung“ (TTnT), Overall Survival (OS), Ansprechrate/Response Rates (RR).

| 30 Mte                         | Ibrutinib + Rituximab (n = 75) | Placebo + Rituximab (n = 75) | Ibrutinib (Mono) Substudie |
|--------------------------------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Response Rate (IRC) [%]</b> | 72.0                           | 32.0                         | 71.0                       |
| p-Wert                         | < 0.0001                       |                              | N/A                        |
| HR(95%-KI)                     | 2.299 (1.592 – 3.319)          |                              | N/A                        |
| <b>TTnT [Mte]</b>              | N/A                            | 18.1                         | N/A                        |
| p-Wert                         | < 0.0001                       |                              | N/A                        |
| HR(95%-KI)                     | 0.096 (0.040 – 0.227)          |                              | N/A                        |
| <b>OS</b>                      | Data immature                  |                              |                            |

Zusätzlich wurde nach einem medianen Follow-up von 26.5 Monaten Daten zur Lebensqualität ausgewertet (Patient Reported Outcomes (PRO))<sup>6</sup>. Ein grösserer Anteil an Patienten zeigten eine klinisch signifikante Verbesserung in FACIT-Fatigue<sup>7</sup>, FACT<sup>8</sup>-An Total Score und FACT<sup>8</sup>-An Anemia Subscale Score unter IR als unter R. Die Daten zum OS waren sowohl nach 30, wie auch nach 54, bzw. 58 Monate noch unreif. Nach 54 Monate war die OS-Rate 86% unter IR und 84% mit R.

### Sicherheitsrelevante Aspekte

| 30 Mte                                   | Ibrutinib + Rituximab (n = 75) | Placebo + Rituximab (n = 75) | Ibrutinib (Mono) Substudie |
|--|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| ≥ 1 TEAE [%]                             | 100                            | 100                          | 97                         |
| TEAE Grad ≥ 3 [%]                        | 60                             | 61                           | 74                         |
| SAE [%]                                  | 43                             | 33                           | 36                         |
| TEAE leading to dose reduction [%]       | 19                             | 0                            | N/A                        |
| TEAE leading do dose discontinuation [%] | 5                              | 7                            | 7                          |
| Deaths due to TEAEs [%]                  | 0                              | 4                            | 0                          |

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen jeglichen Grades unter Ibrutinib-Rituximab gehörten infusionsbedingte Reaktionen, Diarrhö, Arthralgie und Übelkeit. Zu den Ereignissen von Grad ≥ 3, die unter Ibrutinib-Rituximab häufiger auftraten als unter Placebo-Rituximab, gehörten Vorhofflimmern (12 % vs. 1 %) und Bluthochdruck (13 % vs. 4 %); zu den weniger häufig auftretenden Ereignissen gehörten Infusionsreaktionen (1 % vs. 16 %) und IgM-Flare jeden Grades (8 % vs. 47 %). Die Rate schwerer Blutungen war in beiden Studiengruppen gleich (4%). Es wurde beobachtet, dass die Prävalenz von Bluthochdruck mit zunehmender Dauer der Ibrutinib-Behandlung anstieg, was sich in der PI widerspiegelt; Bluthochdruck ist ein wichtiges identifiziertes Risiko von Ibrutinib.

### Studie 2 – (PCYC-1118E)

Treon et al., Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, previously Treated Patients With Waldenström Macroglobulinemia, J Clin Oncol 38, 2020

#### Design

Open-Label, Monotherapie, Phase-II Studie an 63 Patienten.

<sup>6</sup> Tedeschi A. (2019). Patient-reported outcomes (PROs) in Waldenström's macroglobulinemia (WM) patients treated with ibrutinib-rituximab in the iNOVATE study. Hematological Oncology, 235-37.

<sup>7</sup> Der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) ist ein 40 Items umfassender Fragebogen, der die selbstberichtete Müdigkeit und ihre Auswirkungen auf die täglichen Aktivitäten und Funktionen bewertet.

<sup>8</sup> Functional Assessment of Cancer Therapy

## Ein- und Ausschlusskriterien

### Relevante Einschlusskriterien

- Bedarf an Behandlung gem. Guidelines<sup>9</sup>
- $\geq 1$  vorherige Behandlung
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance status  $\leq 2$ .

### Relevante Ausschlusskriterien

- Beteiligung ZNS
- klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung

## Intervention

Ibrutinib 420 mg/d (Dosisreduktion bei Unverträglichkeit war erlaubt)

## Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt war die Ansprechrate (Response Rate (RR)). Die Ansprechrate wurde definiert gemäss modifizierter Kriterien des 6. Internationalen Workshops über MW. Eine Senkung des Serum-Immunglobulin M (IgM)-Spiegels um 25% – 49%, 50% – 89% und  $\geq 90\%$  bezeichnete ein geringes Ansprechen (Minor Response (MR)), ein teilweises Ansprechen (Partial Response (PR)) und ein sehr gutes teilweises Ansprechen (very good partial response (VGPR)). Eine Normalisierung des Serum-IgM-Spiegels, kein monoklonaler IgM-Spike, Beteiligung des Knochenmarkes, oder eine pathologische Adenopathie oder Splenomegalie waren für ein vollständiges Ansprechen (CR) erforderlich. Die Gesamtansprechrate beinhaltete MR oder besser, und die Hauptansprechrate beinhaltete PR oder besser. Nach einem median Follow-up von 59 Monaten<sup>10</sup> wurde eine Gesamt-Ansprechrate (Overall RR) von 90.5% und eine Hauptansprechrate (Major RR) von 79.4% beobachtet. MYD88 und CXCR4 Mutationen haben einen Einfluss auf die RR. Es wurden nur 4 Patienten mit MYD88<sup>WT</sup> behandelt, keiner davon erreichte die Hauptansprechrate.

| <b>Median Follow-up 59 Mte</b> | <b>Ibrutinib</b>    |  |   |  |
|--------------------------------|---------------------|--|---|--|
| <b>Patienten</b>               | <b>Alle (n= 63)</b> | <b>MYD88<sup>Mut</sup><br/>CXCR4<sup>WT</sup><br/>(n = 36)</b> | <b>MYD88<sup>Mut</sup><br/>CXCR4<sup>Mut</sup><br/>(n = 22)</b> | <b>MYD88<sup>WT</sup><br/>CXCR4<sup>WT</sup><br/>(n = 4)</b> |
| Overall RR [%]                 | 90.5                | 100.0  | 86.4  | 50.0   |
| Major RR [%]                   | 79.4                | 97.2   | 68.2  | 0  |

## Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte waren das PFS und die OS.

Die 5-Jahres PFS-Rate für alle Patienten war 54% (95%-KI: 39 – 67%). Die Anzahl an vorhergegangenen Behandlungen, die Krankheitslast des Knochenmarkes sowie Mutationen (MYD88/CXCR4) hatten einen Einfluss auf die PFS. Die 5-Jahres OS für alle Patienten betrug 87%.

| <b>Subgruppen</b>                                      | <b>5-Jahres PFS-Rate</b> | <b>5-Jahres OS-Rate</b> |
|--|--------------------------|-------------------------|
| <b>Anzahl vorherige Behandlungen</b>                   |                          |                         |
| $\geq 3$   | 38%                      | N/A                     |
| $\leq 2$   | 68%<br>(p = 0.01)        | N/A                     |
| <b>Knochenmarks-Krankheitslast (BM disease Burden)</b> |                          |                         |
| $\geq 50\%$  | 69%                      | N/A                     |
| $< 50\%$   | 34%<br>p = 0.007         | N/A                     |
| <b>Mutationen</b>                                      |                          |                         |

<sup>9</sup> Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al: Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. Semin Oncol 30:116-120, 2003

<sup>10</sup> Bei der befristeten Aufnahme Daten bis mediane Behandlungsdauer von 19.1 Mte vorhanden

|   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| MYD88 <sup>Mut</sup> / CXCR4 <sup>WT</sup>  | 70% (95%-KI: 50 – 84%)<br>medianes PFS = N/A                   | 93% (95-KI: 74 – 98%)  |
| MYD88 <sup>Mut</sup> / CXCR4 <sup>Mut</sup> | 38% (95%-KI: 16 – 60%)<br>medianes PFS = 4.5 Jahre<br>p = 0.02 | 80% (95%-KI: 49 – 93%) |

#### Sicherheitsrelevante Aspekte

Ibrutinib war in zuvor behandelten Patienten gut verträglich. Es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf. Neutropenie und Thrombozytopenie (Grad  $\geq 3$ ) traten häufiger bei stärker vorbehandelten Patienten auf.

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

##### Sicherheit und Verträglichkeit aus obgenannten Studien

Gemäss den Studien traten keine unerwarteten Toxizitäten auf. Die Sicherheit von Ibrutinib + Rituximab ist vergleichbar mit einer Monotherapie mit Rituximab. Bluthochdruck ist ein wichtiges identifiziertes Risiko von Ibrutinib.

##### Sicherheit und Verträglichkeit aus 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.

#### **Medizinische Leitlinien**

##### Onkopedia - Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom), Stand Dezember 2018

Morbus Waldenström wird nur beim Auftreten von krankheitsassoziierten Symptomen behandelt. Die

**Primärtherapien** bei Patienten **ohne** Hyperviskositätssyndrom sind folgende:

- guter Allgemeinzustand (fit)
  - Chemotherapie + Rituximab
    - 1L: Rituximab + Bendamustin
    - 1L: Dexamethason + Cyclophosphamid + Rituximab (DCR)
- reduzierter Allgemeinzustand (nicht fit)
  - niedrig dosierte Chemotherapie + Rituximab
  - Ibrutinib
  - Rituximab Monotherapie

Bezüglich Ibrutinib nimmt die Guideline wie folgt Stellung: „Ibrutinib ist eine hochwirksame Einzelsubstanz zur Behandlung des Morbus Waldenström [...]. Die Ibrutinib Monotherapie stellt eine Therapieoption bei Patienten dar, die für eine Rituximab/Chemotherapie nicht geeignet sind.“

Bei **Rezidiv oder Refraktärität** empfiehlt die Guideline folgendes:

Bei einer Remissionsdauer  $\geq 24$  Monaten nach initialer Therapie eine Wiederholung mit demselben Schema empfohlen. Bei einer Remissionsdauer  $<24$  Monate wird der eine alternative Therapie empfohlen, darunter auch Ibrutinib in Monotherapie. Die Guideline nimmt wie folgt Stellung: „Eine hochwirksame Therapieoption ist der orale BTK – Inhibitor Ibrutinib, der als Monotherapie eine Ansprechrate bei rezidivierten/refraktären Patienten von 90% beim Morbus Waldenström erzielt. Aufgrund dieser Daten wurde Ibrutinib für Patienten mit rezidiviertem Morbus Waldenström zugelassen. Die Wirksamkeit von Ibrutinib wird durch den Mutationsstatus des MYD88 Gens beeinflusst: **Bei fehlender Mutation des MYD88 Gens** (in  $< 10\%$  der Patienten) vermag Ibrutinib keine partiellen oder kompletten Remissionen zu erzielen. Eine **Bestimmung des MYD88 Mutationsstatus bei Planung einer Ibrutinib Therapie wird deshalb empfohlen. Jüngste Daten legen nahe, dass Ibrutinib in Kombination mit Rituximab im Rezidiv und in der Erstlinientherapie unabhängig vom MYD88 Mutationsstatus wirkt**“

UpToDate – Ansell et al., Treatment and prognosis of Waldenström macroglobulinemia, Literature review current through: Nov 2020

Die UpToDate Guideline empfiehlt eine Therapie in Abhängigkeit der „Burden of Disease“, bei asymptomatischen Patienten wird ebenfalls keine Therapie empfohlen.

Als **initiale Therapie** wird folgendes empfohlen:

- minimale Symptome / geringe Tumorlast
  - **Monotherapie Rituximab (1L)**
  - Rituximab + Chemotherapie
- mittel – starke Symptome / hohe Tumorlast
  - **Bendamustin + Rituximab (1L)**
  - Dexamethason + Rituximab + Cyclophosphamid

Die Guideline empfiehlt Bendamustin + Rituximab als Erstlinientherapie. Bezüglich Ibrutinib nimmt die Guideline wie folgt Stellung: *„Prospective studies have demonstrated high response rates and sustained remissions with the **Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors ibrutinib, acalabrutinib, and zanubrutinib. However, there have been no randomized trials comparing the efficacy and tolerability of these agents versus other treatment regimens in WM. We prefer BR as the initial therapy for most patients. We consider ibrutinib plus rituximab to be an acceptable alternative initial therapy for elderly patients and for others who are not eligible for or do not want systemic chemotherapy. While we prefer to reserve ibrutinib for the treatment or relapsed or refractory WM, other experts advocate for the earlier incorporation of ibrutinib in most patients.**“*

Behandlung von **rezidivierenden** oder **refraktären** Erkrankungen

*„Choice of therapy — All patients with WM will ultimately relapse after an initial response to therapy. Treatment options for patients with relapsed disease include **reinstitution of the initial therapy and use of an alternative first-line agent.** [...]“*

ESMO – Kastritis et al., Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 29 (Supplement 4): iv41–iv50, 2018

Die Guideline der ESMO ist aus dem Jahr 2018. Die Empfehlungen der ESMO zur initialen Therapie oder Therapie der rezidivierenden/refraktären Erkrankung entsprechen etwa den Empfehlungen der Onkopedia und UpToDate.

#### **1L MW**

FIT + niedrige Tumorlast

- DRC
- BR
- BDR
- VR
- Ibrutinib

Fit + hohe Tumorlast

- BR
- BDR
- Ibrutinib

Unfit + niedrige Tumorlast

- oral Fludarabin
- DRC
- Rituximab
- Ibrutinib
- Chlorambucil

Unfit + hohe Tumorlast

- Ibrutinib
- BR

#### **r/r MW**

Fit + Rückfall nach < 12 Mte nach R-basierte Therapie

- Ibrutinib

Fit + Rückfall nach 1 – 3 Jahre nach R-basierte Therapie

- Ibrutinib

- Alternative R-basierte Therapie
- Fit + Rückfall nach > 3 Jahre nach R-basierte Therapie
- Wiederholung R-basierte Therapie
  - Ibrutinib
- Unfit + Rückfall nach < 12 Mte nach R-basierte Therapie
- Ibrutinib
- Unfit + Rückfall nach 1 – 3 Jahre nach R-basierte Therapie
- Ibrutinib
  - Alternative R-basierte Therapie
- Unfit + Rückfall nach > 3 Jahre nach R-basierte Therapie
- R-Basierte Therapie
  - Ibrutinib

Bezüglich Ibrutinib nimmt die Guideline wie folgt Stellung: „Ibrutinib, [...], has substantial activity and is associated with high response rates in pretreated patients with WM, characterising it as the most active single agent in WM. [...] The results of the iNNOVATE study were recently published, in which the combination of ibrutinib with rituximab was compared with rituximab monotherapy in patients who had received no previous treatment or in pretreated, rituximab-sensitive patients. At 30 months, the PFS rate was 82% with ibrutinib/rituximab versus 28% with placebo/rituximab [hazard ratio (HR) 0.2, 95%confidence interval (CI): 0.11–0.38] with at least a partial response (PR) in 72% versus 32% of patients; the advantage for PFS was also seen in patients previously untreated [HR: 0.34 (95% CI: 0.12–0.95)] [48]. A small phase II study in newly diagnosed patients with single-agent ibrutinib has also been presented recently but with short follow-up. **Thus, ibrutinib could be a treatment option for elderly patients with comorbidities not tolerating conventional chemoimmunotherapy, although no full set of data has been published yet for the use of ibrutinib in first-line therapy in any setting (fit or unfit patients) [V, B].** Although maintenance treatment with rituximab could provide some clinical benefit according to retrospective data, maintenance therapy cannot be recommended in WM due to the lack of prospective data [IV, D].“

NCCN Guidelines Version 1.2021 Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma Preferred Regimens (1L und r/r MW)

- Bendamustine/Rituximab
- Bortezomib/Dexamethason/Rituximab
- Ibrutinib ± Rituximab (Category 1)
- Rituximab/Cyclophosphamid/Dexamethason

(Reihenfolge der Regime ist alphabetisch geordnet und nicht nach Präferenz)

**Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln**

Studie 1

In der iNNOVATE-Studie wurde Ibrutinib + Rituximab mit einer Monotherapie mit Rituximab verglichen. Die PFS unter Ibrutinib + Rituximab war signifikant länger als unter Rituximab Monotherapie. Das mediane Follow-up betrug 50 Monate.

Karlin et al., Efficacy of Ibrutinib-Rituximab versus Real-World (RW) Treatments for Patients with Waldenström's Macroglobulinemia (WM): Adjusted Comparison of iNNOVATE and the Lyon-Sud RW Database, 632. Mantle Cell, Follicular, and other indolent B-Cell Lymphoma – Clinical Studies: Poster, November 29, 2018

Vergleich von 224 Behandlungslinien von Patienten mit MW von der Lyon-Sud Datenbank (RW Kohorte) mit dem IR (Ibrutinib + Rituximab) Behandlungsarm (n = 75) der iNNOVATE Studie. Die mediane Nachbeobachtungszeit war für die iNNOVATE Studie **26.7 Monate** und für die RW Kohorte **68.5 Monate**. Die Regime in der RW Kohorte umfasste Rituximab (n = 51), Chemotherapie (n = 66, davon 31 Chlorambucil), Rituximab-Chlorambucil (n = 15), FCR (n = 14), BR (n = 10), andere Rituximab-enthaltende Chemotherapie (n = 10) und andere Rituximab-gerichtete Regime (n = 2). Die Resultate bezüglich 1L+ Kaplan-Meier Kurve für IR vs. RW Kohorten Therapie war **für PFS HR = 0.28** (95%-KI: 0.09 – 0.70, p < 0.001) und für **OS HR = 0.29** (95%-KI: 0.009 – 0.93, p = 0.037). Die Resultate wurden

angepasst bezüglich Patientencharakteristika. Die Autoren kamen zu folgender Schlussfolgerung: „In the absence of randomized controlled trial data for ibrutinib versus other treatment regimens for WM, these adjusted comparisons of clinical trial and RW patient-level data suggest that IR significantly improves both PFS and OS versus RW PC (Physicians Choice) regimens as 1L+ therapies.“

Indirekter Vergleich von Ibrutinib Monotherapie im Vergleich zu Chemoimmuntherapie (CIT) für r/r MW (Janssen Pharmaceuticals. Data on file)

Die ZI hat eine Matching-Adjusted Indirect Comparison durchgeführt und kommt zu folgenden Ergebnissen: „Eine Matching-Adjusted Indirect Comparison wurde durchgeführt, um beim r/r MW die Ibrutinib-Monotherapie (basierend auf PCYC-1118E (Treon 2020)) im Vergleich zur CIT (basierend auf einer retrospektiven MW-«chart review» (Buske 2018)) zu untersuchen. Dabei wurde folgende CIT Schema miteinbezogen: Bendamustin + Rituximab [BR] oder Fludarabin + Cyclophosphamid + Rituximab [FCR] als Zweitlinientherapie und BR oder Rituximab-Monotherapie als Drittlinientherapie. **PFS** war bei Patienten mit r/r MW, die mit Ibrutinib Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu CIT verbessert (**HR=0.229; 95% CI: 0.111 bis 0.475**). Die Ergebnisse, bei denen die Patienten bezüglich aller verfügbaren Merkmale gematched waren, wurden durch Sensitivitätsanalysen gestützt, bei denen die Patienten bezüglich der Anzahl früherer Therapielinien nicht gematched waren (**HR=0.345; 95% CI: 0.171 bis 0.694**).“

Kommentar BAG

Es konnte nach einer medianen Behandlungszeit nach 54 Monaten im direkten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab eine signifikante Verlängerung des PFS festgestellt werden. In einem indirekten Vergleich von Ibrutinib + Rituximab nach einer medianen Behandlungszeit von 26.7 Monate konnte ebenfalls die signifikante Verlängerung des PFS gegenüber Kohorten Daten der Lyon-Sud Datenbank aufgezeigt werden. Bei einer Matching-Adjusted Indirect Comparison von Ibrutinib-Monotherapie gegenüber CITs konnte auch eine Verlängerung des PFS festgestellt werden.

| Datenquelle  | Vergleich   | PFS HR (95%-KI)               |
|--|---|-------------------------------|
| iNNOVATE (54 Mte)<br>(Dimopoulos et al)                            | Ibrutinib + Rituximab vs. Placebo + Rituximab                   | 0.25 (0.15 – 0.42, p < 0.001) |
| Kohorten Daten (26.7 Mte)<br>(Karlin et al.)                       | Ibrutinib + Rituximab vs. diverse herkömmliche Therapieoptionen | 0.28 (0.09 – 0.70, p < 0.001) |
| Matching-Adjusted Indirect Comparison<br>(Janssen Pharmaceuticals) | Ibrutinib (Monotherapie) vs. diverse CIT                        | 0.345 (0.171 – 0.694)         |

**Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

r/r MW, Ibrutinib Monotherapie

Es ist kein direkter Vergleich zu anderen Therapien vorhanden. Gemäss Studie 2 liegt die 5-Jahres PFS Rate bei 38% in Patienten mit ≥ 3 Vorbehandlungen und bei 68% in Patienten mit < 2 Vorbehandlungen. In Studie 1 (45% der Patienten waren therapienaiv) lag das mediane PFS nach 58 Monaten Nachbeobachtungszeit bei 39 Monaten. Gemäss einem indirekten Vergleich der Zulassungsinhaberin ist der HR von Ibrutinib Monotherapie im Vergleich zu herkömmlichen CIT 0.229 (95%-KI: 0.11 – 0.475).

Guidelines: Die Anwendung von Ibrutinib Monotherapie in rezidivierenden oder refraktären Patienten wird abhängig von der Patientenpopulation, der vorhergegangenen Therapielinie und der Zeit seit der letzten Therapie empfohlen.

r/r MW, Ibrutinib + Rituximab

Es liegt ein direkter Vergleich mit Rituximab Monotherapie vor (iNNOVATIV-Studie). Die HR in vorbehandelten Patienten bzgl. PFS war im Vergleich von Ibrutinib + Rituximab vs. Rituximab 0.22 (95%-KI: 0.11 – 0.43). Der Median des Follow-Up betrug 50 Monate. Zusätzlich liegt ein indirekter Vergleich von Karlin et al. vor gegenüber Kohorten Daten der Lyon Sud Datenbank. Die HR bezüglich PFS war in Ibrutinib im Vergleich zu herkömmlichen Therapieoptionen 0.28 (95%-KI: 0.09 – 0.70, p < 0.001). Einbezogen wurden Patienten unabhängig ihrer Vorbehandlungen.

Guidelines: Ausser in der NCCN Guideline wird Ibrutinib + Rituximab in den Guidelines nicht direkt empfohlen.

#### 1L MW, Ibrutinib + Rituximab

Es liegt ein direkter Vergleich mit Rituximab Monotherapie vor (iNNOVATIV-Studie). Die HR in behandlungsnaiven Patienten bzgl. PFW war im Vergleich von Ibrutinib + Rituximab vs. Rituximab 0.32 (95%-KI: 0.14 – 0.70). Der Median des Follow-Up betrug 50 Monate. Zusätzlich liegt ebenfalls der indirekte Vergleich von Karlin et al. vor (PFS HR = 0.28 (95%-KI: 0.09 – 0.70, p < 0.001), unabhängig von ihrer Vorbehandlung.

Guidelines: Ibrutinib + Rituximab wird in den Guidelines nicht direkt empfohlen, ausser in der NCCN Guideline.

### **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 – IMBRUVICA Assessment Report, 27 June 2019, EMA/CHMP/644926/2019, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Bereits zugelassene Indikationen:

- *IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory MCL.*
- *IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated CLL.*
- *IMBRUVICA as a single agent or in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.*
- *IMBRUVICA as a single agent is indicated for the treatment of adult patients with WM who have received at least one prior therapy, or in first line treatment for patients unsuitable for chemo immunotherapy.*

Es wird die Aufnahme folgender Indikation beantragt: *The current Type II variation concerns an **extension of indication** of the approval of **ibrutinib in combination of rituximab for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia (WM), regardless of line of therapy**. Schlussfolgerung: *The overall B/R of Imbruvica in the treatment of adult patients with Waldenström's macroglobulinaemia (WM) in combination with rituximab is positive.**

Balance of benefits and risks

*Data from the primary analysis from the study 1127 in WM, showed superiority on PFS of the combination of Ibr+R over Pbo+R, in **treatment-naïve and previously treated patients WM**. Furthermore, the results from the **ibrutinib monotherapy substudy in rituximab-refractory patients indicate a treatment effect comparable to the results in the ibrutinib-containing arm in the randomised study**. Furthermore, Study 1127 investigated the “add on” of ibrutinib or placebo to rituximab in a population with both treatment-naïve patients and previously treated patients. The MAH is encouraged to further investigate the efficacy of ibrutinib + rituximab vs ibrutinib monotherapy in the broad indication WM. In order to better understand the ibrutinib resistance, there is need of PFS2 data or a corresponding proxy such as time to second subsequent therapy. The MAH will provide final results in June 2020 were also PFS2 data will be presented (see RMP).*

#### FDA

In den USA ist IMBRUVICA mit folgenden Indikationen zugelassen: *IMBRUVICA is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with:*

- *Mantle cell lymphoma (MCL) who have received at least one prior therapy.*

- Chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL).
- Chronic lymphocytic leukemia (CLL)/Small lymphocytic lymphoma (SLL) with 17p deletion.
- **Waldenström's macroglobulinemia (WM).**
- Marginal zone lymphoma (MZL) who require systemic therapy and have received at least one prior anti-CD20-based therapy. Accelerated approval was granted for this indication based on overall response rate. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.
- Chronic graft versus host disease (cGVHD) after failure of one or more lines of systemic therapy.

### Beurteilung ausländischer Institute

NICE - Ibrutinib with rituximab for treating Waldenström's macroglobulinaemia (terminated appraisal),  
Published: 30 October 2019

NICE is unable to make a recommendation on ibrutinib (Imbruvica) with rituximab for treating Waldenström's macroglobulinaemia in adults because Janssen did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.

### G-BA – Ibrutinib, vom 20. Februar 2020

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ibrutinib wie folgt bewertet: Für Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. **Begründung:** Zunächst stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Ergebnisse der pivotalen Studie iNNOVATE dar. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Studie zum Vergleich von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab (Arm A) gegenüber Placebo und Rituximab (Arm B). In die Studie wurden insgesamt 150 erwachsene Patienten mit unbehandeltem oder vorbehandeltem Morbus Waldenström und einem EGOC-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Zusätzlich wurden in einem weiteren, nicht randomisierten Studienarm (Arm C) 31 Patienten, die refraktär gegenüber einer vorherigen Rituximab-haltigen Therapie waren und somit von der randomisierten Hauptstudie ausgeschlossen wurden, mit einer Ibrutinib-Monotherapie weiter behandelt. **In der Studie iNNOVATE erhielten somit alle Patienten in Arm B eine Rituximab-Monotherapie. Diese kommt jedoch nur für Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen, als Behandlungsoption in Betracht. Daher ist nicht davon auszugehen, dass eine Rituximab-Monotherapie für alle eingeschlossenen Patienten im Vergleichsarm der Studie iNNOVATE eine adäquate patientenindividuelle Therapie darstellt.** Diesbezüglich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier auch keine Teilpopulation benannt bzw. identifiziert, die für eine Rituximab-Monotherapie geeignet ist. Der Nachweis, dass eine Rituximab-Monotherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie eine geeignete Intervention für eine bestimmte Teilpopulation ist, konnte somit vorliegend nicht erbracht werden. Damit bleibt insgesamt unklar, ob oder inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie in der iNNOVATE-Studie umgesetzt worden ist. Anhand der vorliegenden Datenlage ist die Ableitung eines Zusatznutzens von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie daher weder für die Gesamtpopulation noch für eine spezifische Teilpopulation möglich. Daneben legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Vergleiche einzelner Arme aus verschiedenen Studien vor, wobei er jeweils Arm A der Studie iNNOVATE (d.h. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab) einer patientenindividuellen Therapie bzw. einer Ibrutinib-Monotherapie gegenüberstellt. Zum Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie legt der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den retrospektiven Kohortenstudien Castillo et al. 2018, Castillo et al. 2019 und der retrospektiven Sekundärdatenbank PHEDRA, zum Vergleich mit einer Ibrutinib-Monotherapie Daten zu der einarmigen, offenen Studie PCYC-1118E sowie dem Arm C der iNNOVATE-Studie vor. Dabei sind die vorgelegten Vergleiche jeweils mit Limitationen behaftet. **So bleibt bei den angestellten Vergleichen mit einer Ibrutinib-Monotherapie unklar, ob diese für alle eingeschlossenen Patienten der Studie PCYC-1118E und dem Arm C der Studie iNNOVATE jeweils die individuell am besten geeignete Therapie darstellt.** Hinsichtlich des Vergleichs mit einer patientenindividuellen Therapie liegen auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen vor. Davon unabhängig sind die dargestellten Effektschätzungen zu patientenrelevanten Endpunkten nicht ausreichend groß, als dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung basieren könnten. Vielmehr zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte.

## Fazit

In der Gesamtschau liegen für die Bewertung von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Insbesondere konnte vom pharmazeutischen Unternehmer kein Nachweis erbracht werden, dass eine Rituximab-Monotherapie für alle oder bestimmte in die Studie eingeschlossene Patienten eine adäquate patientenindividuelle Therapie darstellt. **Ein Zusatznutzen von Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist damit nicht belegt.**

HAS – Ibrutinib, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS, 22 AVRIL 2020

MW: Ibrutinib + Rituximab

Avis **défavorable** au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström **en association au rituximab**. [...] Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère qu'en l'état actuel des données le service médical rendu par IMBRUVICA (ibrutinib) **en association au rituximab est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale** dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström. **La Commission donne un avis défavorable à l'inscription** sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström en association au rituximab et à la posologie de l'AMM.

MW: Ibrutinib Monotherapie

un avis favorable à l'inscription d'IMBRUVICA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **en deuxième ligne** ou plus de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.

un avis défavorable à l'inscription d'IMBRUVICA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités **en première ligne** de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström

## Medizinischer Bedarf

In der Schweiz sind sowohl Chlormabucil (LEUKERAN) wie auch Cladribin (LITAK, 2L) zur Behandlung des MW zugelassen. Nur LEUKERAN wird jedoch vergütet. Zudem gibt es verschiedene weitere Chemotherapie-Regime, welche in dieser Indikation empfohlen werden. Von den in den Guidelines erwähnten Erstlinientherapien (Rituximab, BR, DRC, Rituximab + Chemotherapie, etc.) sind in der Schweiz keine explizit für Morbus Waldenström zugelassen.

## Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Platz der Monotherapie in der Therapie für die zur Vergütung beantragten Indikationen ist geklärt. Der Platz der Kombinationstherapie mit Rituximab ist erst teilweise geklärt. Die Kombinationstherapie wird nur in einer Guideline erwähnt und sowohl die G-BA wie auch die HAS erkennen noch keinen Zusatznutzen der Kombinationstherapie Ibrutinib + Rituximab. 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:

- ohne TQV in der Indikation MW, da keine Vergleichspräparate vorhanden sind,
- 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   | 5'405.07                  | 2 x 100 mg/d                               | 200 mg/d   | 5'480.14               |
| VENCLYXTO (Venetoclax)    | Filmtabl 10 mg, 14 Stk<br>Filmtabl 50 mg, 7 Stk<br>Filmtabl 100 mg, 7 Stk | 72.05<br>180.11<br>360.23 | 400 mg/d<br>(inkl. 5-wöchige Aufdosierung) | 400 mg/d   | 3'118.63               |
| +                         | Filmtabl 100 mg, 14 Stk   | 720.46                    |  |            |                        |
|                           | Filmtabl 100 mg, 112 Stk  | 5'763.66                  |  |            |                        |

|  |                                      |          |  |                                 |
|--|--------------------------------------|----------|--|---------------------------------|
| MABTHERA<br>(Rituximab)  | Inf Konz 100 mg/10ml,<br>2 Amp 10 ml | 532.16   | 6 Zyklen (1 x<br>375 mg/m <sup>2</sup> + | 1 x 671.25<br>mg/m <sup>2</sup> |
|  | Inf Konz 500 mg/50ml,<br>Amp 50 ml   | 1'325.87 | 5 x 500<br>mg/m <sup>2</sup> )           | 6 x 895.00<br>mg/m <sup>2</sup> |
| <b>TQV-Preis pro progressionsfreier Monat<sup>11</sup> (53.6 Mte<sup>12</sup>)</b>   |                                      |          |  | <b>4'299.39</b>                 |
| <b>TQV-Preis IMBRUVICA 420 mg, 28 Stk. (FAP)</b>   |                                      |          |  | <b>3'957.79</b>                 |
| Zur Berechnung des TQV-Preises für VENCLYXTO + MABTHERA wurde der Preis pro progressionsfreier Monat (53.6 Mte <sup>13</sup> ) berücksichtigt. |                                      |          |  |                                 |

Daraus ergibt sich ein TQV-Preis von Fr. 3'957.79 für IMBRUVICA, Filmtabl, 420 mg, 28 Stk.

- 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 |

- APV und TQV werden 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.*

<sup>12</sup> 1 Mt = 30.41666 Tage

<sup>13</sup> 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.”,*

- mit folgender Auflage: Die Kombinationstherapie wird befristet für 2 Jahre in die SL aufgenommen. Nach Ablauf der Befristung werden erneut die WZW-Kriterien von IMBRUVICA in dieser Indikation überprüft. Damit IMBRUVICA in dieser Indikation nach Ablauf der Befristung weiterhin vergütet wird muss die Zulassungsinhaberin fristgerecht ein entsprechendes Gesuch einreichen.

**5 Die Änderung/Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Oktober 2023.**