

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IMBRUVICA 140 mg filmovertrukne tabletter
IMBRUVICA 280 mg filmovertrukne tabletter
IMBRUVICA 420 mg filmovertrukne tabletter
IMBRUVICA 560 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

IMBRUVICA 140 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 140 mg ibrutinib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 140 mg filmovertrukken tablet indeholder 28 mg lactosemonohydrat.

IMBRUVICA 280 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 280 mg ibrutinib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 280 mg filmovertrukken tablet indeholder 56 mg lactosemonohydrat.

IMBRUVICA 420 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 420 mg ibrutinib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 420 mg filmovertrukken tablet indeholder 84 mg lactosemonohydrat.

IMBRUVICA 560 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder 560 mg ibrutinib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 560 mg filmovertrukken tablet indeholder 112 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

IMBRUVICA 140 mg filmovertrukne tabletter

Gulliggørne til grønne runde tabletter (9 mm) mærket med "ibr" på den ene side og "140" på den anden side.

IMBRUVICA 280 mg filmovertrukne tabletter

Violette aflange tabletter (15 mm i længden og 7 mm i bredden) mærket med "ibr" på den ene side og "280" på den anden side.

IMBRUVICA 420 mg filmovertrukne tabletter.

Gulliggørne til grønne aflange tabletter (17,5 mm i længden og 7,4 mm i bredden) mærket med "ibr" på den ene side og "420" på den anden side.

IMBRUVICA 560 mg filmovertrukne tabletter

Gule til orange aflange tabletter (19 mm i længden og 8,1 mm i bredden) mærket med "ibr" på den ene side og "560" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

IMBRUVICA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært mantle-celle-lymfom (MCL).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoclax er indiceret til voksne patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) (se pkt. 5.1).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombination med bendamustin og rituximab (BR) er indiceret til behandling af voksne patienter med CLL, som har fået mindst én tidligere behandling.

IMBRUVICA som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med Waldenströms makroglobulinæmi (WM), som har fået mindst én tidligere behandling, eller som førstelinje-behandling til patienter, for hvem kemo-immunterapi ikke er egnet. IMBRUVICA i kombination med rituximab er indiceret til behandling af voksne patienter med WM.

4.2 Dosering og administration

Behandling med dette lægemiddel bør indledes og monitoreres af en læge, der har erfaring med brug af lægemidler mod cancer.

Dosering

MCL

Den anbefalede dosis til behandling af MCL er 560 mg en gang dagligt.

CLL og WM

Den anbefalede dosis til behandling af CLL og WM, enten som monoterapi eller som kombinationsbehandling, er 420 mg en gang dagligt (for yderligere oplysninger om kombinationsregimer, se pkt. 5.1).

Behandlingen med IMBRUVICA bør fortsættes indtil sygdomsprogression, eller indtil den ikke længere tåles af patienten. I kombination med venetoclax til behandling af CLL skal IMBRUVICA administreres som monoterapi i 3 serier (1 serie er 28 dage) efterfulgt af 12 serier med IMBRUVICA plus venetoclax. Se produktresuméet for venetoclax for komplette oplysninger om doseringen af venetoclax.

Ved administration af IMBRUVICA i kombination med anti-CD20-terapi anbefales det at administrere IMBRUVICA før anti-CD20-terapi, når de gives samme dag.

Dosisjusteringer

Moderate og potente CYP3A4-hæmmere øger eksponeringen for ibrutinib (se pkt. 4.4 og 4.5).

Dosis af ibrutinib skal reduceres til 280 mg en gang dagligt ved brug samtidig med moderate CYP3A4-hæmmere.

Dosis af ibrutinib skal reduceres til 140 mg en gang dagligt eller indstilles i op til 7 dage ved brug samtidig med potente CYP3A4-hæmmere.

Behandling med IMBRUVICA skal tilbageholdes ved ny forekomst eller forværring til grad 2 af hjertesvigt, grad 3 af kardielle arytmier, grad ≥ 3 af non-hæmatologisk toksicitet, neutropeni af grad 3 eller derover med infektion eller feber eller hæmatologiske toksiciteter af grad 4. Når toksicitetssymptomerne er mildnet til grad 1 eller *baseline* (bedring), genoptages behandling med IMBRUVICA ved den anbefalede dosis i henhold til tabellerne nedenfor.

Anbefalede modifikationer af dosis for ikke-kardielle hændelser er beskrevet nedenfor:

Hændelser [†]	Forekomst af toksicitet	Ændring af MCL-dosis efter bedring	Ændring af CLL-/WM-dosis efter bedring
Non-hæmatologiske toksiciteter af grad 3 eller 4	Første*	start igen med 560 mg dagligt	start igen med 420 mg dagligt
	Anden	start igen med 420 mg dagligt	start igen med 280 mg dagligt
Neutropeni af grad 3 eller 4 med infektion eller feber	Tredje	start igen med 280 mg dagligt	start igen med 140 mg dagligt
Hæmatologiske toksiciteter af grad 4	Fjerde	seponer IMBRUVICA	seponer IMBRUVICA

[†] Gradsinddeling er baseret på National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-kriterierne eller International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)-kriterierne for hæmatologiske toksiciteter ved CLL/SLL.

* Når behandlingen genoptages, skal den genstartes med den samme eller lavere dosis baseret på en vurdering af benefit/risk-forholdet. Hvis toksiciteten forkommer igen, skal den daglige dosis reduceres med 140 mg.

Anbefalede modifikationer af dosis for hændelser med hjertesvigt eller kardielle arytmier er beskrevet nedenfor:

Hændelser	Forekomst af toksicitet	Ændring af MCL-dosis efter bedring	Ændring af CLL-/WM-dosis efter bedring
Hjertesvigt af grad 2	Første	start igen med 420 mg dagligt	start igen med 280 mg dagligt
	Anden	start igen med 280 mg dagligt	start igen med 140 mg dagligt
	Tredje	seponer IMBRUVICA	
Kardielle arytmier af grad 3	Første	start igen med 420 mg dagligt [†]	start igen med 280 mg dagligt [†]
	Anden	seponer IMBRUVICA	
Hjertesvigt af grad 3 eller 4	Første	seponer IMBRUVICA	
Kardielle arytmier af grad 4			

[†] Vurder benefit/risk-forholdet, før behandlingen genoptages.

Glemte dosis

Hvis en dosis ikke tages på det planlagte tidspunkt, kan den tages snarest muligt samme dag, og den normale plan kan følges fra den efterfølgende dag. Patienten må ikke tage ekstra tabletter som erstatning for den glemte dosis.

Særlige populationer

Ældre

Ingen specifik dosisjustering er påkrævet for ældre patienter (i alderen ≥ 65 år).

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke kliniske studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion blev behandlet i kliniske studier med IMBRUVICA. Der er ikke behov for dosisjustering til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance over 30 ml/min.). Hydrering skal opretholdes, og serumkreatinin monitoreres regelmæssigt. IMBRUVICA må kun administreres til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance

< 30 ml/min.), hvis fordelene opvejer risikoen, og patienterne skal monitoreres omhyggeligt for tegn på toksicitet. Der findes ingen data vedr. patienter med svært nedsat nyrefunktion eller patienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ibrutinib metaboliseres i leveren. Data fra et studie hos patienter med nedsat leverfunktion viste en øget eksponering for ibrutinib (se pkt. 5.2). For patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) er den anbefalede daglige dosis 280 mg dagligt. For patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) er den anbefalede daglige dosis 140 mg dagligt. Monitorer patienterne for tegn på IMBRUVICA-toksicitet, og følg vejledningen vedr. modifikation af dosis efter behov. Det frarådes at administrere IMBRUVICA til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Alvorlig hjertesygdom

Patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom blev ekskluderet fra kliniske studier med IMBRUVICA.

Pædiatrisk population

IMBRUVICA bør ikke anvendes til børn og unge i alderen 0 til 18 år, idet virkningen ikke er klarlagt. De foreliggende data for patienter med modent B-celle non-Hodgkins lymfom er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

IMBRUVICA skal indtages oralt en gang dagligt med et glas vand på omtrent samme tidspunkt på dagen. Tabletterne skal synkes hele med vand og må ikke deles eller tygges. IMBRUVICA må ikke indtages sammen med grapefrugtjuice eller pomeranser (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Brug af præparater, som indeholder perikon, er kontraindiceret hos patienter, som behandles med IMBRUVICA.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrelaterede hændelser

Der er indberettet blødningshændelser hos patienter i behandling med IMBRUVICA, både med og uden trombocytopeni. Disse omfatter mindre blødningshændelser såsom kontusion, epistaxis og petekkier, og større blødningshændelser, nogle med dødelig udgang, herunder gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning og hæmaturi.

Warfarin eller andre K-vitamin-antagonister bør ikke administreres samtidig med IMBRUVICA.

Brug af enten antikoagulantia eller lægemidler, som hæmmer blodpladernes funktion (trombocytfunctions-hæmmende midler), samtidig med IMBRUVICA øger risikoen for større blødning. Der blev observeret en højere risiko for større blødning med antikoagulantia end med trombocytfunctions-hæmmende midler. Der skal tages højde for risici og fordele ved behandlingen med antikoagulantia eller trombocytfunctions-hæmmende midler, når disse administreres sammen med IMBRUVICA. Monitorer for tegn og symptomer på blødning.

Kosttilskud såsom fiskeolie og præparater med E-vitamin bør undgås.

IMBRUVICA skal tilbageholdes mindst 3 til 7 dage før og efter operation, afhængigt af typen af operation og risikoen for blødning.

Mekanismen bag blødningsrelaterede hændelser er ikke fuldt afklaret. Patienter med kongenit blødningsdiatese er ikke blevet undersøgt.

Leukostase

Der er blevet indberettet tilfælde af leukostase hos patienter i behandling med IMBRUVICA. Et højt antal cirkulerende lymfocytter ($> 400 \times 10^9/l$) kan medføre en øget risiko. Overvej at tilbageholde IMBRUVICA midlertidigt. Patienterne skal monitoreres nøje. Administrer støttebehandling, herunder hydrering og/eller cytoreduktion efter behov.

Miltruftur

Der er blevet indberettet tilfælde af miltruftur efter seponering af behandling med IMBRUVICA. Sygdomsstatus og miltens størrelse skal monitoreres nøje (f.eks. vha. klinisk undersøgelse og/eller ultralyd), når behandling med IMBRUVICA afbrydes eller ophører. Patienter, som udvikler smerter i den øvre venstre side af abdomen eller ved venstre skulderblad skal undersøges, og diagnosen miltruftur skal overvejes.

Infektioner

Infektioner (herunder sepsis, neutropen sepsis og infektioner med bakterier, vira eller svampe) observeredes hos patienter i behandling med IMBRUVICA. Nogle af disse infektioner er blevet forbundet med hospitalsindlæggelse og dødsfald. De fleste patienter med dødelige infektioner havde også neutropeni. Patienterne skal monitoreres for feber, unormale leverfunktionstests, neutropeni og infektioner, og relevant infektionsbekæmpende behandling skal igangsættes efter behov. Overvej profylakse ifølge standardbehandlingen hos patienter, der er i forhøjet risiko for opportunistiske infektioner.

Der er rapporteret tilfælde af invasive svampeinfektioner, herunder tilfælde af aspergillose, kryptokokkose og pneumocystis jiroveci-infektioner efter anvendelse af ibrutinib. Rapporterede tilfælde af invasive svampeinfektioner har været forbundet med dødelig udgang.

Der er rapporteret tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), heraf nogle med dødelig udgang, ved anvendelse af ibrutinib i forbindelse med forudgående eller samtidig immunsuppressiv behandling. Lægen bør overveje PML som differentialdiagnose hos patienter med nyopståede neurologiske, kognitive eller adfærdsrelaterede symptomer eller forværring af sådanne. Hvis der er mistanke om PML, skal passende diagnostiske undersøgelser iværksættes og behandlingen afbrydes, indtil PML er udelukket. I tvivlstilfælde bør henvisning til neurolog og passende diagnostiske tiltag for PML, herunder MR-scanning fortrinsvist med kontrastmiddel, undersøgelse af cerebrospinalvæske (CSF) for JC-virus-DNA og en gentagelse af de neurologiske undersøgelser, overvejes.

Leverrelaterede hændelser

Der er set tilfælde af hepatotoksicitet, hepatitis B-reakivering samt tilfælde af hepatitis E, som kan være kronisk, hos patienter, der er blevet behandlet med IMBRUVICA. Leversvigt, herunder med dødelig udgang, er set hos patienter, der er blevet behandlet med IMBRUVICA. Leverfunktion og status for viral hepatitis skal afklares, inden behandling med IMBRUVICA påbegyndes. Patienterne skal jævnligt monitoreres for ændringer i leverfunktionsparametre under behandlingen. *Viral load*- og serologisk test for infektiøs hepatitis skal foretages ifølge lokale medicinske retningslinjer og som klinisk indiceret. Overvej at konsultere en specialist i leversygdomme vedrørende behandling af patienter, som er diagnosticeret med leversygdom.

Cytopenier

Der er blevet indberettet cytopenier af grad 3 eller 4 (neutropeni, trombocytopeni og anæmi), der er opstået efter behandlingsstart, hos patienter i behandling med IMBRUVICA. Komplette blodtal skal monitoreres månedligt.

Interstitiel lungesygdom (ILS)

Der er rapporteret tilfælde af ILS hos patienter i behandling med IMBRUVICA. Patienterne skal monitoreres for lungesyntomer, der kan tyde på ILS. Hvis der udvikles symptomer, skal behandling med IMBRUVICA afbrydes og relevant behandling af ILS iværksættes. Hvis symptomerne vedvarer,

skal risici og fordele ved behandling med IMBRUVICA overvejes og retningslinjerne for modifikation af dosis følges.

Kardielle arytmier og hjertesvigt

Der er set dødelige og alvorlige kardielle arytmier og hjertesvigt hos patienter i behandling med IMBRUVICA. Ældre patienter, patienter med ECOG-performancestatus (*Eastern Cooperative Oncology Group*) på ≥ 2 eller med kardielle komorbiditeter kan have større risiko for hændelser, herunder pludselige kardielle hændelser med dødelig udgang. Der er indberettet tilfælde med atrieflimren, atrieflagren og ventrikulær takyarytmi og hjertesvigt især hos patienter med akut infektion eller kardielle risikofaktorer herunder hypertension, diabetes mellitus samt anamnese med kardielle arytmier.

Der skal gennemføres en passende klinisk evaluering af hjerteanamnese og hjertefunktion inden behandling med IMBRUVICA påbegyndes. Patienterne skal monitoreres nøje under behandlingen for tegn på klinisk forværring af hjertefunktionen og håndteres klinisk. Yderligere evaluering (f.eks. EKG, ekkokardiogram) bør overvejes som indiceret for patienter, hvor der er kardiovaskulære bekymringer.

For patienter med relevante risikofaktorer for kardielle hændelser skal benefit/risk-forholdet vurderes nøje, før behandling med IMBRUVICA påbegyndes. Alternativ behandling kan overvejes.

Hos patienter, der udvikler tegn og/eller symptomer på ventrikulær takyarytmi, skal IMBRUVICA seponeres midlertidigt, og der skal udføres en grundig klinisk benefit/risk-evaluering før en eventuel genoptagelse af behandlingen.

Hos patienter med præeksisterende atrieflimren, som kræver behandling med antikoagulantia, skal alternative behandlingsmuligheder til IMBRUVICA overvejes. Hos patienter, som udvikler atrieflimren ved behandling med IMBRUVICA, skal der foretages en omhyggelig vurdering af risikoen for tromboembolisk sygdom. Hos patienter med høj risiko, og hvor alternativer til IMBRUVICA er uegnede, skal en nøje kontrolleret behandling med antikoagulantia overvejes.

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på hjertesvigt under behandling med IMBRUVICA. I nogle af disse tilfælde forsvandt eller bedredes hjertesvigtet efter seponering eller dosisreduktion af IMBRUVICA.

Cerebrovaskulære hændelser

Der er rapporteret om cerebrovaskulære hændelser, transitoriske iskæmiske anfald og iskæmiske slagtilfælde, herunder med dødelig udgang, hos patienter, som fik behandling med IMBRUVICA, med og uden samtidig atrieflimren og/eller hypertension. Blandt tilfælde med rapporteret latens var perioden fra påbegyndelse af behandling med IMBRUVICA til forekomst af iskæmiske vaskulære tilstande i centralnervesystemet i de fleste tilfælde flere måneder (over 1 måned i 78 % af tilfældene og over 6 måneder i 44 % af tilfældene), hvilket understreger behovet for regelmæssig monitorering af patienterne (se pkt. 4.4 under Hjerterytmier og Hypertension og pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Der foreligger rapporter om tumorlysesyndrom (TLS) i forbindelse med behandling med IMBRUVICA. De patienter, der har risiko for tumorlysesyndrom, er dem, der har en stor tumorbyrde forud for behandlingen. Patienterne skal monitoreres nøje, og der skal tages passende forholdsregler.

Non-melanom hudcancer

Non-melanom hudcancer blev rapporteret hyppigere hos patienter i behandling med IMBRUVICA end hos patienter i behandling med komparatorer i puljede, komparative, randomiserede fase 3-studier. Patienterne skal monitoreres for forekomst af non-melanom hudcancer.

Hypertension

Der er forekommet tilfælde af hypertension hos patienter behandlet med IMBRUVICA (se pkt. 4.8). Mål jævnlige blodtrykket hos patienter i behandling med IMBRUVICA, og påbegynd eller juster antihypertensiva under hele behandlingen med IMBRUVICA efter behov.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)

Der er blevet indberettet tilfælde af HLH (herunder med dødelig udgang) hos patienter, som fik behandling med IMBRUVICA. HLH er et livstruende syndrom med patologisk immunaktivering, som er kendetegnet ved kliniske tegn og symptomer på ekstrem systemisk inflammation. HLH er kendetegnet ved feber, hepatosplenomegali, hypertriglyceridæmi, højt serum-ferritin og cytopenier. Patienterne skal informeres om symptomerne på HLH. Patienter, som udvikler tidlige manifestationer af patologisk immunaktivering, skal undersøges omgående, og diagnosen HLH skal overvejes.

Lægemiddelinteraktioner

Co-administration af potente eller moderate CYP3A4-hæmmere sammen med IMBRUVICA kan føre til forhøjet ibrutinib-eksponering med deraf følgende øget risiko for toksicitet. I modsætning hertil kan co-administration af CYP3A4-induktorer medføre formindsket IMBRUVICA-eksponering med deraf følgende risiko for manglende effekt. Derfor skal samtidig brug af IMBRUVICA og potente CYP3A4-hæmmere samt potente eller moderate CYP3A4-induktorer undgås, når det er muligt, og co-administration bør udelukkende overvejes, når de potentielle fordele tydeligt opvejer de potentielle risici. Patienterne skal monitoreres nøje for tegn på IMBRUVICA-toksicitet, hvis der skal anvendes en CYP3A4-hæmmer (se pkt. 4.2 og 4.5). Hvis der skal anvendes en CYP3A4-induktor, skal patienterne nøje monitoreres for tegn på manglende effekt af IMBRUVICA.

Fertile kvinder

Fertile kvinder skal anvende en yderst effektiv præventionsmetode, mens de tager IMBRUVICA (se pkt. 4.6).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Hver filmovertrukket tablet indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) og er i det væsentlige natriumfri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ibrutinib metaboliseres primært af CYP3A4.

Stoffer, der kan øge koncentrationen af ibrutinib i plasma

Samtidig brug af IMBRUVICA og lægemidler, som hæmmer CYP3A4 i kraftig eller moderat grad, kan øge eksponering for ibrutinib, og potente CYP3A4-hæmmere bør undgås.

Potente CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af ketoconazol, en meget potent CYP3A4-hæmmer, hos 18 fastende, raske forsøgspersoner øgede eksponering (C_{max} og AUC) for ibrutinib hhv. 29 og 24 gange. Simuleringer med forsøgspersoner, der fastede, tydede på, at den potente CYP3A4-hæmmer clarithromycin kan øge AUC for ibrutinib med en faktor på 14. Hos patienter med B-celle-maligniteter, der tog IMBRUVICA sammen med mad, forøgede samtidig administration af den potente CYP3A4-hæmmer voriconazol C_{max} 6,7 gange og AUC 5,7 gange. Potente hæmmere af CYP3A4 (f.eks. ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, clarithromycin, telithromycin, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol og posaconazol) bør undgås. Hvis fordelene opvejer risikoen, og der skal anvendes en potent CYP3A4-hæmmer, skal dosis af IMBRUVICA reduceres til 140 mg i det tidsrum, hæmmeren anvendes, eller også skal IMBRUVICA midlertidigt tilbageholdes (i 7 dage eller derunder). Monitorer patienten nøje for toksicitet, og følg vejledningen vedr. modifikation af dosis efter behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Moderate CYP3A4-hæmmere

Hos patienter med B-celle-maligniteter, der tog IMBRUVICA sammen med mad, forøgede samtidig administration af CYP3A4-hæmmeren erythromycin C_{max} 3,4 gange og AUC 3,0 gange. Hvis en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. fluconazol, erythromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir,

ciprofloxacin, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron og dronedaron) er indiceret, skal IMBRUVICA-dosis reduceres til 280 mg i det tidsrum, hæmmeren anvendes. Monitorer patienten nøje for toksicitet, og følg vejledningen vedr. modifikation af dosis efter behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svage CYP3A4-hæmmere

Simuleringer med patienter under fastende omstændigheder tydede på, at de svage CYP3A4-hæmmere azithromycin og fluvoxamin kan øge AUC for ibrutinib med < 2 gange. Der kræves ingen dosisjustering ved brug sammen med svage hæmmere. Monitorer patienten nøje for toksicitet, og følg vejledningen vedr. modifikation af dosis efter behov.

Samtidig administration af grapefrugtjuice, som indeholder CYP3A4-hæmmere, hos otte raske forsøgspersoner øgede eksponering (C_{\max} og AUC) for ibrutinib hhv. ca. 4 og 2 gange. Grapefrugt og pomeranser skal undgås under behandling med IMBRUVICA, da disse indeholder moderate CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.2).

Stoffer, der kan mindske koncentrationen af ibrutinib i plasma

Administration af IMBRUVICA sammen med CYP3A4-induktorer kan mindske koncentrationen af ibrutinib i plasma.

Samtidig administration af rifampicin, en potent CYP3A4-induktor, hos 18 fastende, raske forsøgspersoner mindskede eksponering (C_{\max} og AUC) for ibrutinib med hhv. 92 og 90 %. Undgå samtidig brug af potente eller moderate CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, rifampicin, phenytoin). Præparater, som indeholder perikon, er kontraindiceret under behandling med IMBRUVICA, da effekten kan blive reduceret. Overvej at bruge alternative stoffer med lavere CYP3A4-induktion. Hvis fordelene opvejer risikoen, og det er nødvendigt at anvende en potent eller moderat CYP3A4-induktor, skal patienten monitoreres nøje for manglende effekt (se pkt. 4.3 og 4.4). Milde induktorer kan anvendes samtidigt med IMBRUVICA, men patienterne skal monitoreres for potentielt manglende effekt.

Ibrutinibs opløselighed er pH-afhængig med faldende opløselighed ved stigende pH. Der blev observeret en lavere C_{\max} hos fastende, raske forsøgspersoner, som fik en enkelt dosis på 560 mg ibrutinib efter at have taget 40 mg omeprazol én gang dagligt i 5 dage (se pkt. 5.2). Der er ingen evidens for, at den lavere C_{\max} vil have klinisk signifikans, og lægemidler, som øger mavens pH (f.eks. protonpump hæmmere) har været anvendt uden begrænsninger i de pivotale kliniske studier.

Stoffer hvis koncentration i plasma kan ændres af ibrutinib

Ibrutinib er en hæmmer af P-gp og brystcancerresistensprotein (BCRP) *in vitro*. Eftersom der ikke foreligger kliniske data vedrørende denne interaktion, kan det ikke udelukkes, at ibrutinib kan hæmme intestinal P-gp og BCRP efter en terapeutisk dosis. For at minimere potentialet for interaktion i mave-tarm-kanalen skal orale P-gp- og BCRP-substrater med et smalt terapeutisk område, såsom digoxin eller methotrexat, indtages mindst 6 timer før eller efter IMBRUVICA. Ibrutinib kan også hæmme BCRP i leveren og øge eksponeringen af lægemidler, der undergår BCRP-medieret hepatisk effluks som f.eks. rosuvastatin.

I studier af ibrutinib (420 mg) i kombination med venetoclax (400 mg) hos patienter med CLL sås der en stigning i eksponeringen for venetoclax (cirka 1,8 gange baseret på AUC) sammenlignet med data for monoterapi med venetoclax.

I et lægemiddelinteraktionsstudie med patienter med B-cellemnaligniteter havde en enkelt dosis på 560 mg ibrutinib ikke en klinisk betydningsfuld virkning på eksponeringen for CYP3A4-substratet midazolam. I det samme studie havde 2 ugers behandling med ibrutinib med en dosis på 560 mg dagligt ingen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af orale kontraceptiva (ethinylestradiol og levonorgestrel), CYP3A4-substratet midazolam eller CYP2B6-substratet bupropion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/prævention til kvinder

Baseret på fund i dyreforsøg kan IMBRUVICA medføre fosterskader, hvis det administreres til gravide kvinder. Kvinder skal undgå at blive gravide, mens de tager IMBRUVICA, og i op til 3 måneder efter behandlingens afslutning. Derfor skal fertile kvinder anvende en meget sikker form for prævention, mens de tager IMBRUVICA, og i op til 3 måneder efter behandlingens afslutning.

Graviditet

IMBRUVICA bør ikke anvendes under graviditeten. Der er ingen data fra anvendelse af IMBRUVICA til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Det er ukendt, om ibrutinib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for ammede børn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med IMBRUVICA.

Fertilitet

Der blev ikke observeret virkninger på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- og hunrotter op til den maksimalt testede dosis, 100 mg/kg/dag (HED [humanækvivalent dosis] 16 mg/kg/dag) (se pkt. 5.3). Der foreligger ingen data om ibrutinibs indvirkning på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

IMBRUVICA påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Der foreligger rapporter om træthed, svimmelhed og asteni hos nogle af de patienter, der fik IMBRUVICA, og dette bør tages i betragtning ved vurderingen af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger ($\geq 20\%$) var diarré, neutropeni, muskuloskeletale smerter, blødning (f.eks. blå mærker), udslæt, kvalme, trombocytopeni, artralgi og infektion i øvre luftveje. De hyppigste grad 3/4-bivirkninger ($\geq 5\%$) var neutropeni, lymfocytose, trombocytopeni, hypertension og pneumoni.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Sikkerhedsprofilen er baseret på samlede data fra 1 981 patienter, som blev behandlet med IMBRUVICA i fire kliniske fase 2-studier og otte randomiserede fase 3-studier og fra rapporter efter markedsføringen. Patienter, som blev behandlet for MCL i kliniske studier, fik IMBRUVICA i en dosis på 560 mg en gang dagligt, og patienter, som blev behandlet for CLL eller WM i kliniske studier, fik IMBRUVICA i en dosis på 420 mg en gang dagligt. Alle patienter i kliniske studier fik IMBRUVICA indtil sygdomsprogression, eller indtil lægemidlet ikke længere tolereres, med undtagelse af studier med IMBRUVICA i kombination med venetoclax, hvor patienterne fik behandling af fast varighed (studierne CLL3011 og PCYC-1142-CA). Medianvarigheden af behandling med IMBRUVICA i hele det samlede datasæt var 14,7 måneder. Medianvarigheden af behandling for CLL/SLL var 14,7 måneder (op til 52 måneder), for MCL var den 11,7 måneder (op til 28 måneder), og for WM var den 21,6 måneder (op til 37 måneder).

Bivirkninger hos patienter behandlet med ibrutinib for B-celle-maligniteter og bivirkninger rapporteret efter markedsføringen er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighedsgruppe. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret i kliniske studier eller under overvågning efter markedsføringen hos patienter med B-celle-maligniteter[†]

Systemorganklasse	Hyppeghed (Alle grader)	Bivirkninger	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Pneumoni ^{*,#}	12	7
		Infektion i øvre luftveje	21	1
		Hudinfektion [*]	15	2
	Almindelig	Sepsis ^{*,#}	3	3
		Urinvejsinfektion	9	1
		Sinusitis [*]	9	1
	Ikke almindelig	Kryptokokinfektioner [*]	< 1	0
		Pneumocystisinfektioner ^{*,#}	< 1	< 1
		Aspergillusinfektioner [*]	< 1	< 1
Hepatitis B-reakivering ^{@,#}		< 1	< 1	
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Non-melanom hudcancer [*]	5	1
		Basalcellekarcinom	3	< 1
		Pladecellekarcinom	1	< 1
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Neutropeni [*]	39	31
		Trombocytopeni [*]	29	8
		Lymfocytose [*]	15	11
	Almindelig	Febril neutropeni	4	4
		Leukocytose	4	4
	Sjælden	Leukostasesyndrom	< 1	< 1
Immunsystemet	Almindelig	Interstitiel lungesygdom ^{*,#}	2	< 1
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperurikæmi	9	1
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom	1	1
Nervesystemet	Meget almindelig	Svimmelhed	12	< 1
		Hovedpine	19	1
	Almindelig	Perifer neuropati [*]	7	< 1
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulær hændelse [#]	< 1	< 1
		Transitorisk iskæmisk attack	< 1	< 1
Iskæmisk slagtilfælde [#]	< 1	< 1		
Øjne	Almindelig	Sløret syn	6	0
	Ikke almindelig	Blødning i øjet [‡]	< 1	0
Hjerte	Almindelig	Hjertesvigt ^{*,#}	2	1
		Atrieflimren	8	4
	Ikke almindelig	Ventrikulær takyarytmi ^{*,#}	1	< 1
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hjertestop [#]	< 1	< 1
		Blødning ^{*,#}	35	1
		Blå mærker [*]	27	< 1
	Almindelig	Hypertension [*]	18	8
Epistaxis		9	< 1	
Ikke almindelig	Petekker	7	0	
	Subduralt hæmatom [#]	1	< 1	
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré	47	4
		Opkastning	15	1
		Stomatitis [*]	17	1
		Kvalme	31	1
		Obstipation	16	< 1
		Dyspepsi	11	< 1
		Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Leversvigt ^{*,#}
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt [*]	34	3
		Urticaria	1	< 1
	Almindelig	Erytem	3	< 1
		Onychoclasia	4	0

	Ikke almindelig	Angioødem Panniculitis* Neutrofile dermatoser* Pyogent granulom	< 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0
	Sjælden	Stevens-Johnsons syndrom	< 1	< 1
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi Muskelspasmer Muskuloskeletale smerter*	24 15 36	2 < 1 3
Nyrer og urinveje	Almindelig	Akut nyreskade [#]	< 2	< 1
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi Perifert ødem	19 16	1 1
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet	10	< 1

† Hyppigheder er afrundet til nærmeste heltal.

* Omfatter flere bivirkningstermer.

‡ I visse tilfælde forbundet med synstab.

Omfatter hændelser med dødelig udgang.

@ LLT-term (Lower Level Term) brugt til valget.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Behandlingsafbrydelse og dosisreduktion på grund af bivirkninger

Af de 1 981 patienter, som blev behandlet med IMBRUVICA for B-celle-maligniteter, afbrød 6 % behandlingen primært som følge af bivirkninger, bl.a. pneumoni, atrieflimren, neutropeni, udslæt, trombocytopeni og blødning. Bivirkninger, som medførte dosisreduktion, forekom hos ca. 8 % af patienterne.

Ældre

Af de 1 981 patienter, som blev behandlet med IMBRUVICA, var 50 % 65 år eller ældre. Pneumoni af grad 3 eller derover (11 % hos patienter ≥ 65 år *versus* 4 % hos patienter < 65 år) og trombocytopeni (11 % hos patienter ≥ 65 år *versus* 5 % hos patienter < 65 år) forekom hyppigere hos ældre patienter behandlet med IMBRUVICA.

Langtidssikkerhed

Der blev analyseret data for sikkerhed ved længerevarende behandling med IMBRUVICA over 5 år fra 1 284 patienter (behandlingsnaiv CLL/SLL n = 162, recidiverende/refraktær CLL/SLL n = 646, recidiverende/refraktær MCL n = 370, og WM n = 106). Medianvarigheden af behandlingen af CLL/SLL var 51 måneder (interval 0,2 til 98 måneder), hvor henholdsvis 70 % og 52 % af patienterne modtog behandling i mere end 2 år og 4 år. Medianvarigheden af behandlingen af MCL var 11 måneder (interval 0 til 87 måneder), hvor henholdsvis 31 % og 17 % af patienterne modtog behandling i mere end 2 år og 4 år. Medianvarigheden af behandlingen af WM var 47 måneder (interval 0,3 til 61 måneder), hvor henholdsvis 78 % og 46 % af patienterne modtog behandling i mere end 2 år eller 4 år. Den samlede kendte sikkerhedsprofil for IMBRUVICA-eksponerede patienter forblev konsekvent, bortset fra en øgning i prævalensen af hypertension, og der blev ikke identificeret nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Prævalensen af hypertension af grad 3 eller derover var 4 % (år 0-1), 7 % (år 1-2), 9 % (år 2-3), 9 % (år 3-4) og 9 % (år 4-5); den samlede forekomst for 5-års perioden var 11 %.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsvurderingen er baseret på data fra et fase 3 studie med IMBRUVICA i kombination med enten et rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid og dexamethason (RICE)-regime eller et rituximab, vincristin, ifosfamid, carboplatin, idarubicin og dexamethason (RVICD)-regime som baggrundsbehandling eller baggrundsbehandling alene hos pædiatriske og unge voksne patienter (i alderen 3 til 19 år) med recidiverende eller refraktært modent B-celle non-Hodgkins lymfom (se pkt. 5.1). Der blev ikke observeret nye bivirkninger i denne undersøgelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der findes begrænsede data om effekterne af en overdosis af IMBRUVICA. Der blev ikke nået en maksimal tålt dosis i fase 1-studiet, hvor patienterne fik op til 12,5 mg/kg/dag (1 400 mg/dag). I et separat studie oplevede én rask forsøgsperson, som fik en dosis på 1 680 mg, reversibel grad 4 forhøjede leverenzymen [aspartat-aminotransferase (ASAT) og alanin-aminotransferase (ALAT)]. Der findes intet specifikt antidot til IMBRUVICA. Patienter, der tager mere end den anbefalede dosis, skal monitoreres nøje og gives relevant understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EL01.

Virkningsmekanisme

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hæmmer af Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med cystein (Cys-481) på det aktive site for BTK-aktiviteten, som medfører vedvarende hæmning af BTK's enzymaktivitet. BTK, der er et medlem af Tec-kinasefamilien, er et vigtigt signalmolekyle i B-celle-antigenreceptorens (BCR) og cytokinreceptorens signalvej. BCR-signalvejen er involveret i patogenesen for adskillige B-cellesygdomme, herunder MCL, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), follikulært lymfom og CLL. BTK's pivotale rolle i signalering gennem B-cellers overfladereceptorer resulterer i aktivering af de signalveje, der er nødvendige for B-celletransport, kemotaksi og adhæsion. Prækliniske studier har vist, at ibrutinib effektivt hæmmer malign B-celleproliferation og -overlevelse *in vivo* samt cellemigrering og substratadhæsion *in vitro*.

I prækliniske tumormodeller resulterede kombinationen af ibrutinib og venetoclax i øget cellulær apoptose og anti-tumoraktivitet sammenlignet med hver af de to stoffer alene. Ibrutinibs hæmning af BTK øger CLL-cellernes afhængighed af BCL-2, der er en celleoverlevelseshæmmer, mens venetoclax hæmmer BCL-2, hvilket fører til apoptose.

Lymfocytose

Efter indledning af behandlingen er der blevet observeret en reversibel stigning i lymfocytallet (dvs. $\geq 50\%$ stigning fra *baseline* og et absolut tal på $> 5 \times 10^9/l$), som ofte associeres med reduktion af lymfadenopati, hos omkring tre fjerdedele af patienter med CLL, som er i behandling med IMBRUVICA. Denne effekt er også blevet observeret i omkring en tredjedel af patienterne med recidiverende eller refraktær MCL i behandling med IMBRUVICA. Denne observerede lymfocytose er en farmakodynamisk effekt og bør ikke anses for progressiv sygdom i fravær af andre kliniske fund. I begge sygdomstyper optræder lymfocytose typisk i løbet af den første behandlingsmåned med IMBRUVICA og bedres typisk inden for en median på 8,0 uger hos patienter med MCL og 14 uger hos patienter med CLL. Der er blevet observeret en stor stigning i antallet af cirkulerende lymfocytter (f.eks. $> 400 \times 10^9/l$) hos visse patienter.

Lymfocytose observeredes ikke hos patienter med WM, som blev behandlet med IMBRUVICA.

Blodpladeaggregation *in vitro*

I et *in vitro*-studie udviste ibrutinib hæmning af collageninduceret blodpladeaggregation. Ibrutinib udviste ikke en betydningsfuld hæmning af blodpladeaggregationen med andre agonister til blodpladeaggregation.

Indvirkning på QT-/QTc-intervallet og kardiell elektrofysiologi

Ibrutinibs indvirkning på QTc-intervallet blev evalueret hos 20 raske mænd og kvinder i et randomiseret, dobbeltblindt tilbundsgående QT-studie med placebo og positive kontroller. Ved en supratherapeutisk dosis på 1 680 mg forlængede ibrutinib ikke QTc-intervallet i klinisk relevant grad. Den højeste øvre grænse af det tosidede 90 % CI for den *baseline*-justerede gennemsnitsforskel mellem ibrutinib og placebo var under 10 ms. I det samme studie sås en koncentrationsafhængig forkortelse af QTc-intervallet (-5,3 ms [90 % CI: -9,4; -1,1] ved en C_{max} på 719 nanogram/ml efter den supratherapeutiske dosis på 1 680 mg).

Klinisk virkning og sikkerhed

MCL

IMBRUVICAs sikkerhed og virkning hos patienter med recidiverende eller refraktær MCL blev evalueret i et enkelt åbent fase 2-multicenter-studie (PCYC-1104-CA) med 111 patienter. Medianalderen var 68 år (interval: 40 til 84 år), 77 % var mænd, og 92 % var kaukasiere. Patienter med ECOG-performancestatus på 3 eller derover blev ekskluderet fra studiet. Mediantiden siden diagnose var 42 måneder, og medianantallet af tidligere behandlinger var 3 (interval: 1 til 5 behandlinger), herunder 35 % med tidligere behandling med højdosis-kemoterapi, 43 % med tidligere behandling med bortezomib, 24 % med tidligere behandling med lenalidomid samt 11 % med tidligere autolog eller allogent stamcelletransplantation. Ved *baseline* havde 39 % af patienterne omfangsrig sygdom (≥ 5 cm), 49 % havde en højrisiko-score iht. Simplified MCL *International Prognostic Index* (MIPI), og 72 % havde fremskreden sygdom (ekstranodal involvering og/eller involvering af knoglemarv) ved screening.

IMBRUVICA blev administreret oralt med 560 mg en gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Tumorrespons blev vurderet i henhold til de reviderede NHL-kriterier (non-Hodgkins lymfom) fra *International Working Group* (IWG). Dette studies primære endepunkt var investigatortvurderet samlet responsrate (ORR). Respons på IMBRUVICA er vist i tabel 2.

Tabel 2: ORR og DOR hos patienter med recidiverende eller refraktær MCL (studiet PCYC-1104-CA)

	I alt N = 111
ORR (%)	67,6
95 % CI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Median DOR (CR+PR) (måneder)	17,5 (15,8, NR)
Mediantid til indledende respons, måneder (område)	1,9 (1,4-13,7)
Mediantid til CR, måneder (område)	5,5 (1,7-11,5)

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; DOR = varighed af respons; ORR = samlet responsrate; PR = partielt respons; NR = ikke nået

Virkningsdata på effekt blev yderligere evalueret af en uafhængig review-komité (*Independent Review Committee*, IRC), som påviste en ORR på 69 %, med en komplet respons (CR)-rate på 21 % og en delvis respons (PR)-rate på 48 %. IRC fandt en estimeret median DOR på 19,6 måneder.

Samlet respons på IMBRUVICA var uafhængig af tidligere behandlinger, herunder behandling med bortezomib og lenalidomid, eller underliggende risiko/prognose-faktorer, omfangsrig sygdom, køn eller alder.

IMBRUVICAs sikkerhed og virkning blev påvist i et randomiseret åbent fase 3-multicenterstudie hos 280 patienter med MCL, der havde fået mindst en tidligere behandling (MCL3001-studiet).

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten IMBRUVICA 560 mg oralt en gang dagligt i 21 dage eller 175 mg temsirolimus intravenøst på dag 1, 8 og 15 i den første serie efterfulgt af 75 mg på dag 1, 8 og 15 i hver efterfølgende 21-dages serie. Behandling i begge grupper fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Medianalderen var 68 år (34 til 88 år), 74 % var mænd, og 87 % var kaukasiere. Mediantiden efter diagnosticering var 43 måneder, og det mediane antal tidligere behandlinger var 2 (1 til 9 behandlinger), herunder 51 % med tidligere højdosis-kemoterapi, 18 % med tidligere behandling med bortezomib, 5 % med tidligere behandling med lenalidomid og 24 % med tidligere stamcelletransplantation. Ved *baseline* havde 53 % af patienterne *bulky disease* (≥ 5 cm), 21 % havde højrisiko-score iht. Simplified MIPI, 60 % havde ekstranodal sygdom, og 54 % havde involvering af knoglemarv ved screening.

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev vurderet af IRC i henhold til de reviderede kriterier fra *International Working Group* (IWG) for non-Hodgkins lymfom (NHL). Effektræsultater for studie MCL3001 er vist i tabel 3 og Kaplan-Meier-kurver for PFS i figur 1.

Tabel 3: Effektræsultater hos patienter med recidiverende eller refraktær MCL (MCL3001-studiet)

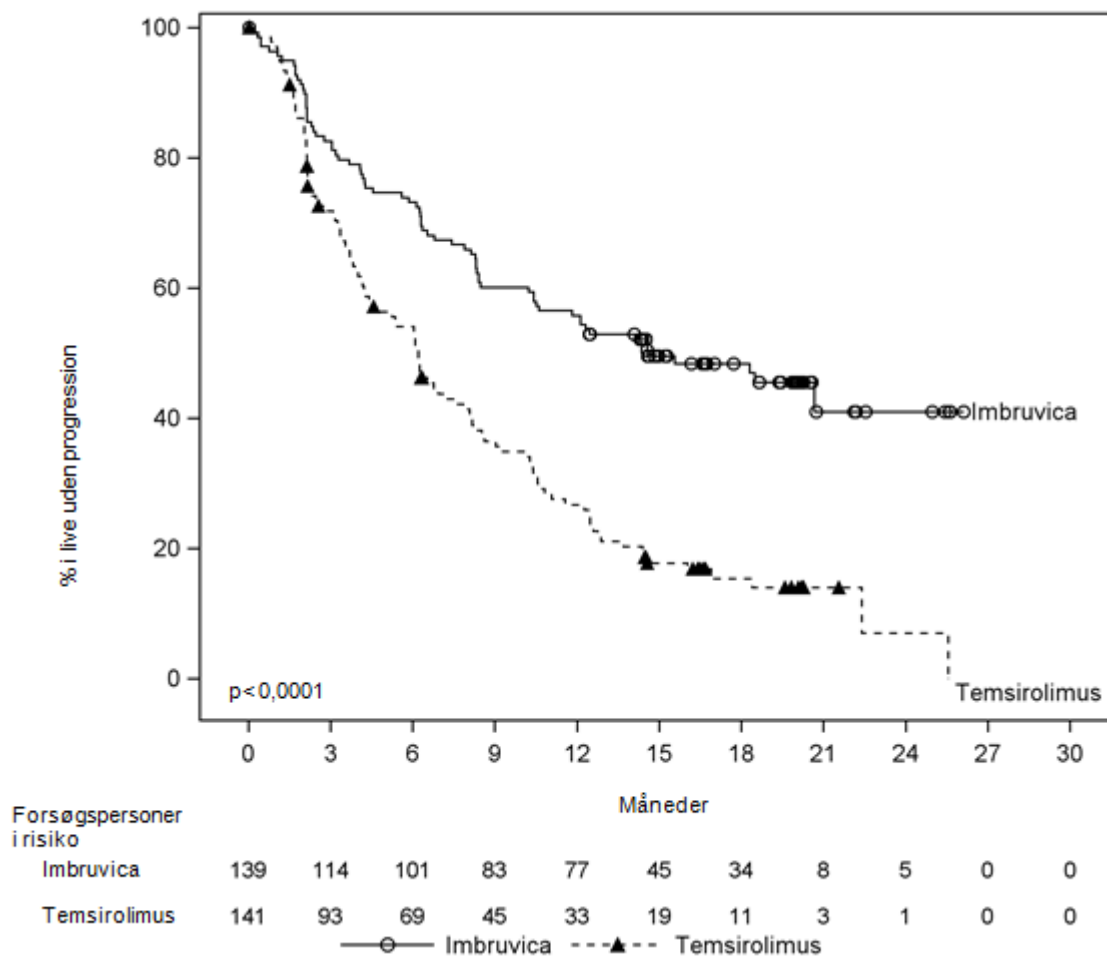
Endepunkt	IMBRUVICA N = 139	Temsirolimus N = 141
PFS ^a		
Median PFS (95 % CI), måneder	14,6 (10,4; NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR = 0,43 [95 % CI: 0,32; 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-værdi	p < 0,0001	

NE = ikke estimerbar; HR = hazard ratio; CI = konfidensinterval; ORR = samlet responsrate; PFS = progressionsfri overlevelse

^a IRC-vurderet.

En mindre andel af patienterne i ibrutinib-gruppen end i temsirolimus-gruppen oplevede en klinisk betydningsfuld forværring af lymfom-symptomerne (henholdsvis 27 % og 52 %), og tiden til forværring af symptomerne var længere med ibrutinib end med temsirolimus (HR 0,27; p < 0,0001).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-population) i MCL3001-studiet



CLL

Patienter, som ikke tidligere havde været i behandling for CLL

Monoterapi

Et randomiseret, åbent fase 3-multicenterstudie (PCYC-1115-CA) med IMBRUVICA kontra chlorambucil blev udført med patienter med behandlingsnaiv CLL, som var 65 år eller ældre. Patienter i alderen 65 til 70 år skulle have mindst én komorbiditet, som udelukkede behandling med førstelinje kemo-immunterapi med fludarabin, cyclophosphamid og rituximab. Patienterne (n = 269) blev randomiseret 1:1 til enten IMBRUVICA 420 mg dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet eller chlorambucil med en startdosis på 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 i hver 28-dages serie i maksimalt 12 serier. Det var tilladt at øge dosis for den enkelte patient op til 0,8 mg/kg baseret på tolerabilitet. Efter bekræftet sygdomsprogression kunne patienter, som fik chlorambucil, skifte til ibrutinib.

Medianalderen var 73 år (interval 65 til 90 år), 63 % var mænd, og 91 % var kaukasiere. 91 % af patienterne havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 eller 1, og 9 % havde en ECOG-performancestatus på 2. Der blev rekrutteret 269 patienter med CLL til studiet. Ved *baseline* var 45 % på et fremskredent klinisk stadie (Rai-stadie III eller IV), 35 % af patienterne havde mindst én tumor ≥ 5 cm, 39 % havde anæmi ved *baseline*, 23 % havde trombocytopeni ved *baseline*, 65 % havde forhøjet $\beta 2$ -mikroglobulin $> 3 500$ mikrog/l, 47 % havde CrCl < 60 ml/min, 20 % af patienterne havde del11q, 6 % af patienterne havde del17p/tumorprotein 53 (TP53)-mutation, og 44 % af patienterne havde ikke-muterede gener i den variable region af den tunge kæde af immunoglobulinet (IGHV).

Progressionsfri overlevelse (PFS), vurderet af IRC i henhold til kriterierne fra IWCLL (*International Workshop on CLL*), indikerede en statistisk signifikant reduktion på 84 % af risikoen for død eller progression i IMBRUVICA-gruppen. Effektræsultater for studiet PCYC-1115-CA er vist i tabel 4, og Kaplan-Meier-kurverne for PFS og OS er vist i hhv. figur 2 og 3.

Der var en statistisk signifikant forbedring i antal blodplader eller hæmoglobin i ITT-populationen til fordel for ibrutinib kontra chlorambucil. Hos patienter med cytopenier ved *baseline* var den hæmatologiske forbedring: blodplader 77,1 % kontra 42,9 %, hæmoglobin 84,3 % kontra 45,5 % for hhv. ibrutinib og chlorambucil.

Tabel 4: Effektræsultater i PCYC-1115-CA-studiet

Endepunkt	IMBRUVICA N = 136	Chlorambucil N = 133
PFS^a		
Antal hændelser (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Median (95 % CI), måneder	Ikke nået	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95 % CI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR +PR)	82,4 %	35,3 %
P-værdi	< 0,0001	
OS^b		
Antal dødsfald (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95 % CI)	0,163 (0,048; 0,558)	

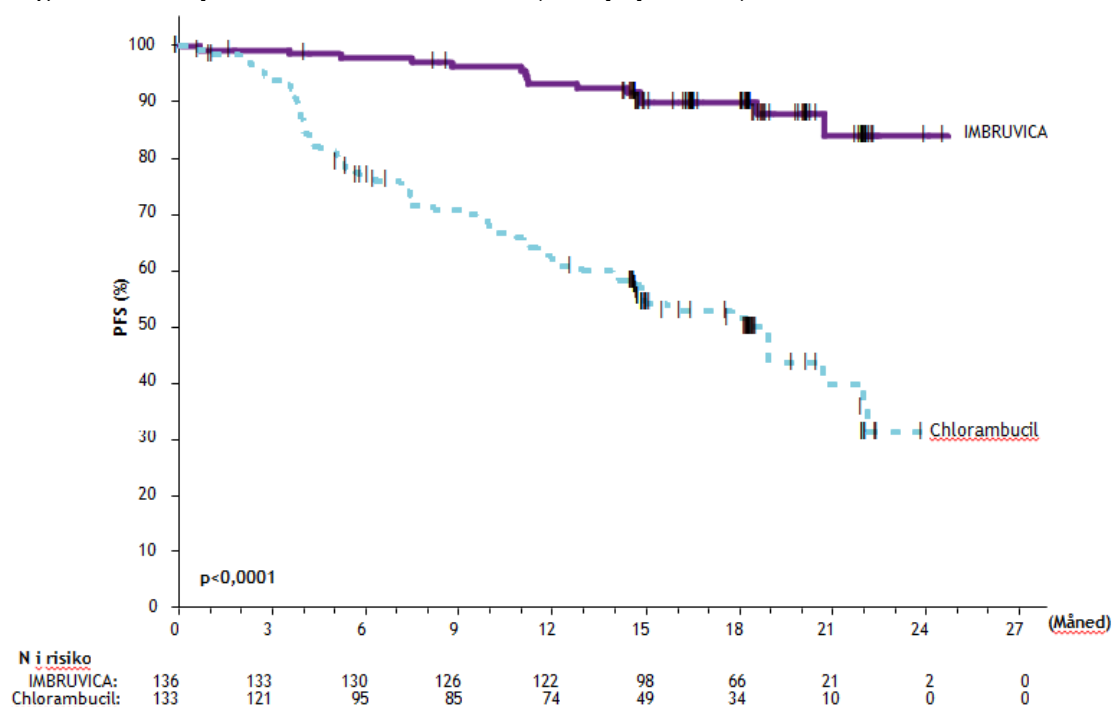
CI = konfidensinterval; HR = hazard ratio; CR = komplet respons; ORR = samlet responsrate; OS = samlet overlevelse; PFS = progressionsfri overlevelse

PR = partielt respons

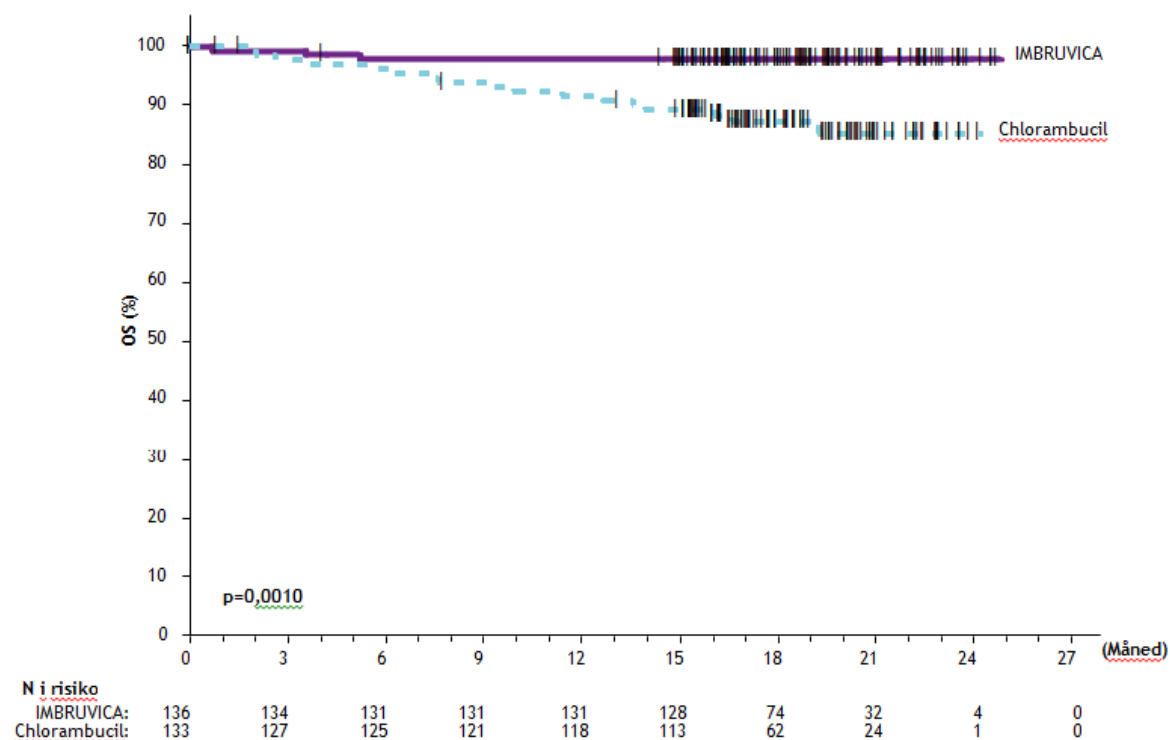
^a IRC-vurderet, median opfølgning 18,4 måneder.

^b Median OS blev ikke nået for begge grupper. P < 0,005 for OS

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-population) i PCYC-1115-CA-studiet



Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for OS (ITT-population) i PCYC-1115-CA-studiet

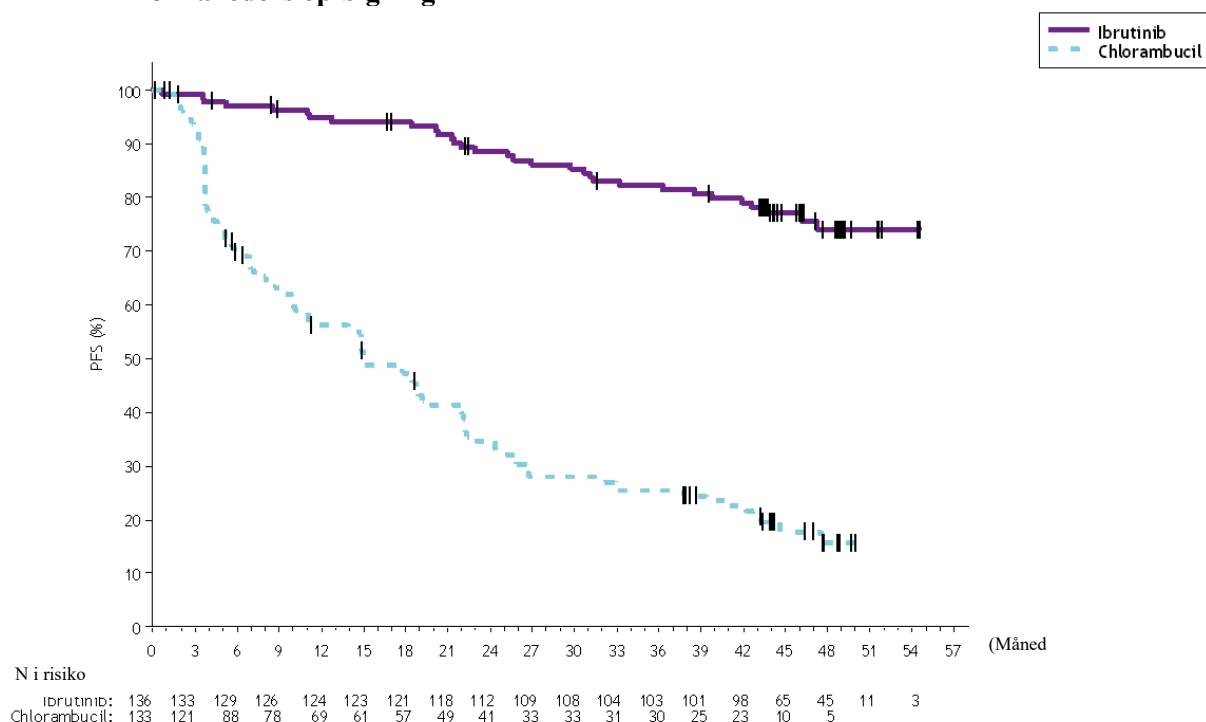


48 måneders opfølgning

Med en median opfølgningstid i studiet på 48 måneder i PCYC-1115-CA-studiet og dets forlængelsesstudie blev der gennem investigatorvurdering observeret en reduktion på 86 % i risikoen for død eller progression hos patienter i IMBRUVICA-gruppen. Den mediane investigatorvurderede PFS blev ikke nået i IMBRUVICA-gruppen og var 15 måneder [95 % CI (10,22; 19,35)] i chlorambucil-gruppen (HR = 0,14 [95 % CI (0,09; 0,21)]). 4 års-estimeringen for PFS var hhv. 73,9 % i IMBRUVICA-gruppen og 15,5 % i chlorambucil-gruppen. Den opdaterede Kaplan-Meier-kurve for PFS er vist i figur 4. Den investigatorvurderede ORR var 91,2 % i IMBRUVICA-gruppen versus 36,8 % i chlorambucil-gruppen. CR-raten i henhold til IWCLL-kriteriet var 16,2 % i IMBRUVICA-gruppen versus 3,0 % i chlorambucil-gruppen. På tidspunktet for langtidsopfølgningen blev i alt 73 forsøgspersoner (54,9 %), der oprindeligt var randomiseret til chlorambucil-gruppen, efterfølgende skiftet over til ibrutinib. Den vigtige Kaplan-Meier-estimering for OS ved 48 måneder var 85,5 % i IMBRUVICA-gruppen.

Ibrutinibs behandlingsvirkning i PCYC-1115-CA-studiet var konsekvent på tværs af højrisiko-patienter med del17p/TP53-mutation, del11q og/eller ikke-muteret IGHV.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-population) PCYC-1115-CA-studiet med 48 måneders opfølgning



Kombinationsbehandling

IMBRUVICAs sikkerhed og virkning hos patienter med tidligere ubehandlet CLL/SLL blev yderligere vurderet i et randomiseret, åbent fase 3 multicenterstudie (PCYC-1130-CA) med IMBRUVICA i kombination med obinutuzumab versus chlorambucil i kombination med obinutuzumab. Studiet inkluderede patienter i alderen 65 år eller derover eller < 65 år med samtidige medicinske tilstande, reduceret nyrefunktion, målt ud fra en kreatininclearance på < 70 ml/min eller med del17p/TP53-mutation. Patienterne (n = 229) blev randomiseret 1:1 til at modtage enten 420 mg IMBRUVICA dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet eller chlorambucil ved en dosis på 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 i hver 28-dages serie, i 6 på hinanden følgende serier. Patienterne i begge grupper modtog 1 000 mg obinutuzumab på dag 1, 8 og 15 i den første serie efterfulgt af behandling på den første dag i de næste 5 serier (6 serier i alt, på hver 28 dage). Den første dosis obinutuzumab blev opdelt mellem dag 1 (100 mg) og dag 2 (900 mg).

Medianalderen var 71 år (interval: 40 til 87 år), 64 % var mænd, og 96 % var kaukasiere. Alle patienterne havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 (48 %) eller 1-2 (52 %). Ved *baseline* var 52 % på et fremskredt klinisk stadie (Rai-stadie III eller IV), 32 % af patienterne havde omfangsrig sygdom (≥ 5 cm), 44 % havde anæmi ved *baseline*, 22 % havde trombocytopeni ved *baseline*, 28 % havde CrCL < 60 ml/min og CIRS-G (*Median Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*) var 4 (interval: 0 til 12). Ved *baseline* havde 65 % af patienterne CLL/SLL med høje risikofaktorer (del17p/TP53-mutation [18 %], del11q [15 %], eller ikke-muteret IGHV [54 %]).

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev vurderet af IRC i henhold til IWCLL-kriteriet og indikerede en statistisk signifikant reduktion på 77 % i risikoen for død eller progression for patienter i IMBRUVICA-gruppen. Med en median opfølgningstid i studiet på 31 måneder blev den mediane PFS ikke nået i IMBRUVICA + obinutuzumab-gruppen og var 19 måneder i chlorambucil + obinutuzumab-gruppen. Effektræsultater for PCYC-1130-CA-studiet er vist i tabel 5, og Kaplan-Meier-kurver for PFS er vist i figur 5.

Tabel 5: Effektræsultater i PCYC-1130-CA-studiet

Endepunkt	IMBRUVICA + obinutuzumab N = 113	Chlorambucil + obinutuzumab N = 116
Progressionsfri overlevelse^a		
Antal hændelser (%)	24 (21,2)	74 (63,8)

Median (95 % CI), måneder	Ikke nået	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95 % CI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Samlet responsrate ^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

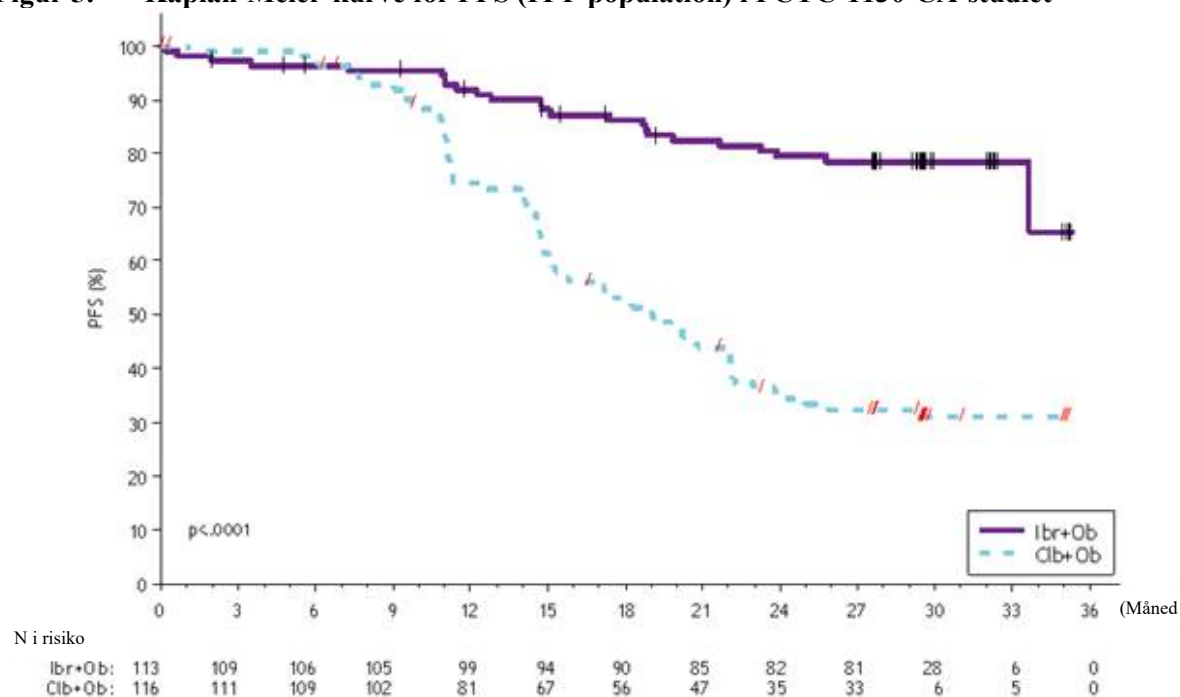
CI = konfidensinterval; HR = hazard ratio; CR = komplet respons; PR = partielt respons.

^a IRC-vurderet.

^b Inkluderer 1 patient i IMBRUVICA + obinutuzumab-gruppen med et komplet respons med ukomplet generhvervelse af knoglemarvsfunktionen (CRi).

^c PR=PR+nPR.

Figur 5: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-population) i PCYC-1130-CA-studiet



Ibrutinibs behandlingsvirkning var sammenlignelig på tværs af højrisiko CLL/SLL-populationen (del17p/TP53-mutation, del11q eller ikke-muteret IGHV), med en PFS HR på 0,15 [95 % CI (0,09; 0,27)], som vist i tabel 6. Estimeringerne for 2 års PFS-raten for højrisiko CLL/SLL-populationen var hhv. 78,8 % [95 % CI (67,3; 86,7)] og 15,5 % [95 % CI (8,1; 25, 2)] i IMBRUVICA + obinutuzumab-gruppen og chlorambucil + obinutuzumab-gruppen.

Tabel 6: Undergruppeanalyse af PFS (PCYC-1130-CA-studiet)

	N	Hazard Ratio	95 % CI
Alle forsøgspersoner	229	0,231	0,145; 0,367
Højrisiko (del17p/TP53/del11q/ikke-muteret IGHV)			
Ja	148	0,154	0,087; 0,270
Nej	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Ja	41	0,109	0,031; 0,380
Nej	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Andre	162	0,302	0,176; 0,520
Ikke-muteret IGHV			
Ja	123	0,150	0,084; 0,269
Nej	91	0,300	0,120; 0,749

Alder			
< 65	46	0,293	0,122; 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125; 0,372
Omfangsrig sygdom			
< 5 cm	154	0,289	0,161; 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085; 0,398
Rai-stadie			
0/I/II	110	0,221	0,115; 0,424
III/IV	119	0,246	0,127; 0,477
ECOG pr. CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio baseret på ikke-stratificeret analyse

Der blev observeret infusionsrelaterede reaktioner af alle grader hos 25 % af patienterne behandlet med IMBRUVICA + obinutuzumab og 58 % af patienterne behandlet med chlorambucil + obinutuzumab. Der blev observeret grad 3 eller højere eller alvorlige infusionsrelaterede reaktioner hos 3 % af patienterne behandlet med IMBRUVICA + obinutuzumab og 9 % af patienterne behandlet med chlorambucil + obinutuzumab.

IMBRUVICAs sikkerhed og virkning hos patienter med tidligere ubehandlet CLL eller SLL blev yderligere vurderet i et randomiseret, åbnet fase 3-multicenterstudie (E1912) med IMBRUVICA i kombination med rituximab (IR) *versus* standard-kemoimmunterapi med fludarabin, cyclophosphamid og rituximab (FCR). Studiet inkluderede tidligere ubehandlede patienter med CLL eller SLL i alderen 70 år eller yngre. Patienter med del17p blev ekskluderet fra studiet. Patienterne (n = 529) blev randomiseret 2:1 til at få enten IR eller FCR. IMBRUVICA blev administreret med en dosis på 420 mg dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Fludarabin blev administreret med en dosis på 25 mg/m², og cyclophosphamid blev administreret med en dosis på 250 mg/m², på både dag 1, 2 og 3 i serie 1-6. Rituximab blev påbegyndt i serie 2 for IR-gruppen og i serie 1 for FCR-gruppen og blev administreret med en dosis på 50 mg/m² på dag 1 i den første serie, 325 mg/m² på dag 2 i den første serie og 500 mg/m² på dag 1 i 5 efterfølgende serier, dvs. i alt 6 serier. Hver serie var på 28 dage.

Medianalderen var 58 år (interval: 28 til 70 år), 67 % var mænd og 90 % var kaukasiere. Alle patienterne havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 eller 1 (98 %) eller 2 (2 %). Ved *baseline* var 43 % af patienterne i Rai-stadie III eller IV, og 59 % af patienterne havde CLL/SLL med høje risikofaktorer (TP53-mutation [6 %], del11q [22 %] eller ikke-muteret IGHV [53 %]).

Den mediane opfølgningstid i studiet var 37 måneder, og effektresultaterne for E1912 er vist i tabel 7. Kaplan-Meier-kurverne for PFS vurderet i henhold til IWCLL-kriterierne og OS er vist i henholdsvis figur 6 og 7.

Tabel 7: Effektræsultater i E1912-studiet

Endepunkt	Ibrutinib+rituximab (IR) N = 354	Fludarabin, cyclophosphamid og rituximab (FCR) N = 175
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (%)	41 (12)	44 (25)
Sygdomsprogression	39	38
Dødsfald	2	6
Median (95 % CI), måneder	NE (49,4; NE)	NE (47,1; NE)
HR (95 % CI)	0,34 (0,22; 0,52)	
P-værdi ^a	< 0,0001	
Samlet overlevelse		
Antal dødsfald (%)	4 (1)	10 (6)

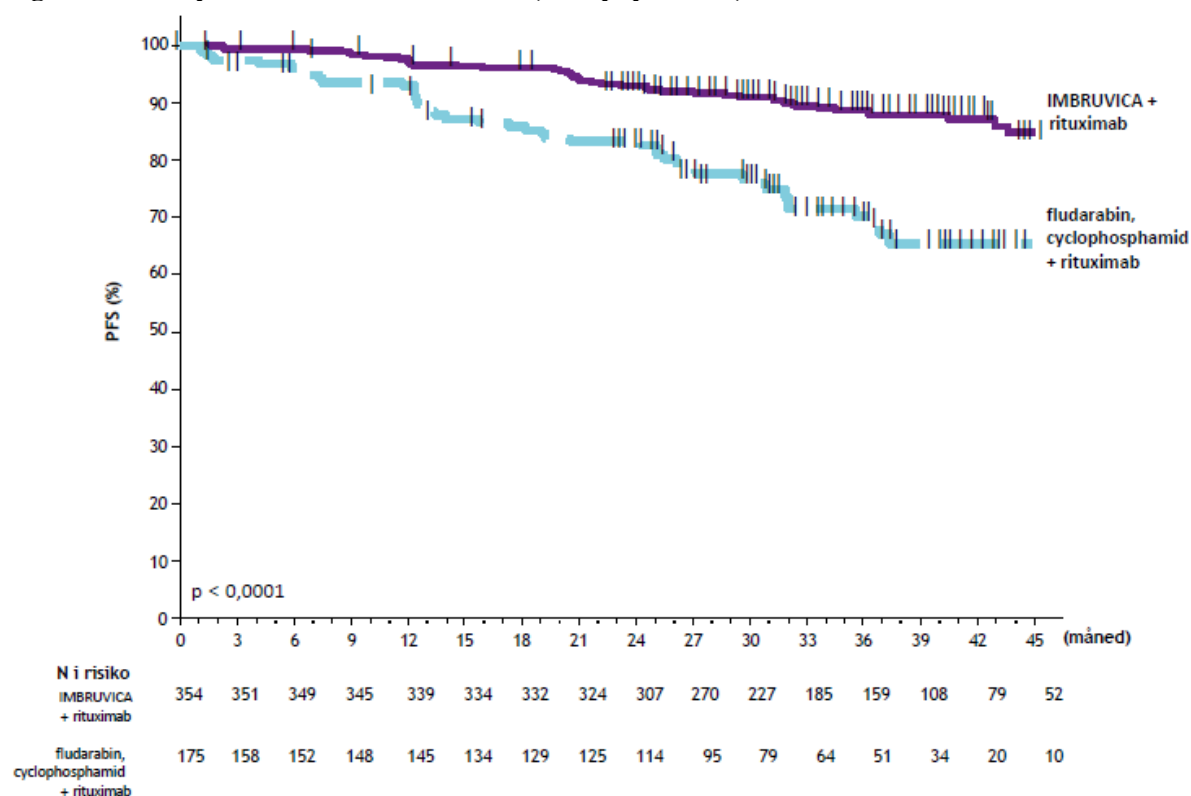
HR (95 % CI)	0,17 (0,05; 0,54)	
P-værdi ^a	0,0007	
Samlet responsrate ^b (%)	96,9	85,7

^a P-værdi fra ikke-stratificeret log-rank-test.

^b Investigators vurdering.

HR = hazard ratio; NE = ikke evaluerbar

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-population) i E1912-studiet



Ibrutinibs behandlingsevne var sammenlignelig på tværs af højrisiko CLL/SLL-populationen (TP53-mutation, del11q eller ikke-muteret IGHV) med en PFS HR på 0,23 [95 % CI (0,13; 0,40)], $p < 0,0001$, som vist i tabel 8. Estimeringerne for 3-års PFS-raten for højrisiko CLL/SLL-populationen var hhv. 90,4 % [95 % CI (85,4; 93,7)] og 60,3 % [95 % CI (46,2; 71,8)] i IR-gruppen og FCR-gruppen.

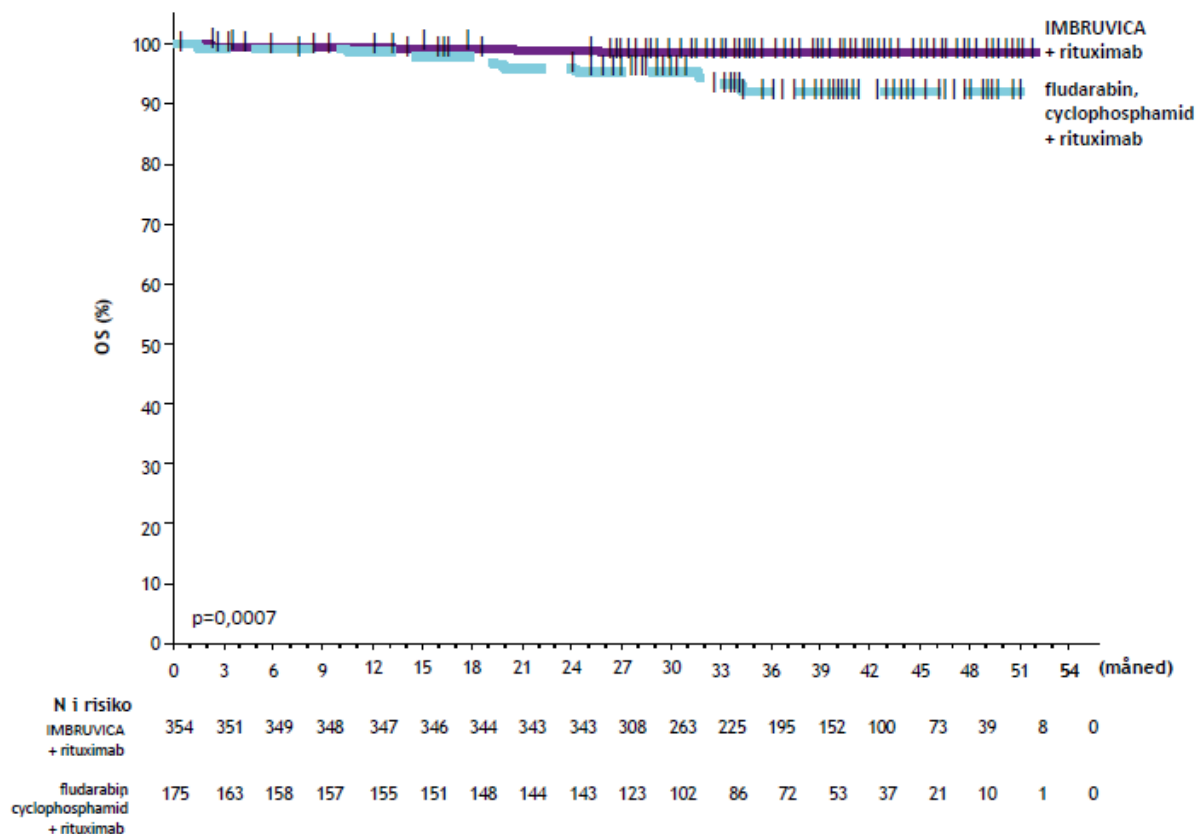
Tabel 8: Undergruppeanalyse af PFS (E1912-studiet)

	N	Hazard Ratio	95 % CI
Alle forsøgspersoner	529	0,340	0,222; 0,522
Højrisiko (TP53/del11q/ikke-muteret IGHV)			
Ja	313	0,231	0,132; 0,404
Nej	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Ja	117	0,199	0,088; 0,453
Nej	410	0,433	0,260; 0,722
Ikke-muteret IGHV			
Ja	281	0,233	0,129; 0,421
Nej	112	0,741	0,276; 1,993
Omfangrig sygdom			
< 5 cm	316	0,393	0,217; 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134; 0,494
Rai-stadie			
0/I/II	301	0,398	0,224; 0,708

III/IV	228	0,281	0,148; 0,534
ECOG			
0	335	0,242	0,138; 0,422
1-2	194	0,551	0,271; 1,118

Hazard ratio baseret på ikke-stratificeret analyse

Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for OS (ITT-population) i E1912-studiet



Kombinationsbehandling af fast varighed

Sikkerhed og virkning ved behandling af fast varighed med IMBRUVICA i kombination med venetoclax *versus* chlorambucil i kombination med obinutuzumab hos patienter med tidligere ubehandlet CLL blev evalueret i et randomiseret, åbent fase 3-studie (CLL3011). Studiet inkluderede patienter med tidligere ubehandlet CLL i alderen 65 år eller derover og voksne patienter < 65 år med en CIRS-score > 6 eller CrCL \geq 30 til < 70 ml/min. Patienter med del 17p eller kendte TP53-mutationer blev ekskluderet. Patienterne (n = 211) blev randomiseret 1:1 til at få enten IMBRUVICA i kombination med venetoclax eller chlorambucil i kombination med obinutuzumab. Patienterne i IMBRUVICA plus venetoclax-armen fik IMBRUVICA som monoterapi i 3 serier efterfulgt af IMBRUVICA i kombination med venetoclax i 12 serier (inklusive en 5-ugers dosistitreringsplan). Hver serie var på 28 dage. IMBRUVICA blev administreret med en dosis på 420 mg dagligt. Venetoclax blev administreret dagligt, startende med 20 mg i 1 uge efterfulgt af 1 uge med hver af dosisniveauerne på 50 mg, 100 mg og 200 mg, og derefter den anbefalede daglige dosis på 400 mg. De patienter, der blev randomiseret til chlorambucil plus obinutuzumab-armen, fik behandling i 6 serier. Obinutuzumab blev administreret med en dosis på 1 000 mg på dag 1, 8 og 15 i serie 1. I serie 2 til 6 blev der givet 1 000 mg obinutuzumab på dag 1. Chlorambucil blev administreret med en dosis på 0,5 mg/kg legemsvægt på dag 1 og 15 i serie 1 til 6. Patienter med bekræftet progression i henhold til IWCLL-kriterierne efter afslutningen af hvert af de to regimer med fast behandlingsvarighed kunne behandles med IMBRUVICA som monoterapi.

Medianalderen var 71 år (interval 47 til 93 år), 58 % var mænd, og 96 % var kauasiere. Alle patienterne havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 (35 %), 1 (53 %) eller 2 (12 %). Ved *baseline* havde 18 % af patienterne CLL med del 11q og 52 % ikke-muteret IGHV.

Ved vurderingen af risikoen for tumorlysesyndrom havde 25 % af patienterne en stor tumorbyrde ved *baseline*. Efter 3 serier med indkøringsbehandling med IMBRUVICA som monoterapi havde 2 % af patienterne en stor tumorbyrde. Stor tumorbyrde blev defineret som enhver lymfeknude ≥ 10 cm, eller enhver lymfeknude ≥ 5 cm og et absolut lymfocytaltal $\geq 25 \times 10^9/l$.

Med en median opfølgningstid i studiet på 28 måneder var virkningsresultaterne for studiet CLL3011, vurderet af en IRC i henhold til IWCLL-kriterierne, som vist i tabel 9. Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 8, og raterne for minimal residualsygdoms- (MRD) negativitet er vist i tabel 10.

Tabel 9: Virkningsresultater i CLL3011-studiet

Endepunkt ^a	IMBRUVICA + venetoclax N = 106	Chlorambucil + obinutuzumab N = 105
Progressionsfri overlevelse		
Antal hændelser (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Median (95 % CI), måneder	NE (31,2; NE)	210 (16,6; 24,7)
HR (95 % CI)	0,22 (0,13; 0,36)	
P-værdi ^b	< 0,0001	
Komplet responsrate (%)^c	38,7	11,4
95 % CI	(29,4; 48,0)	(5,3; 17,5)
P-værdi ^d	< 0,0001	
Samlet responsrate (%)^e	86,8	84,8
95 % CI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

^a Baseret på IRC-vurdering

^b P-værdi fra stratificeret log-rank-test

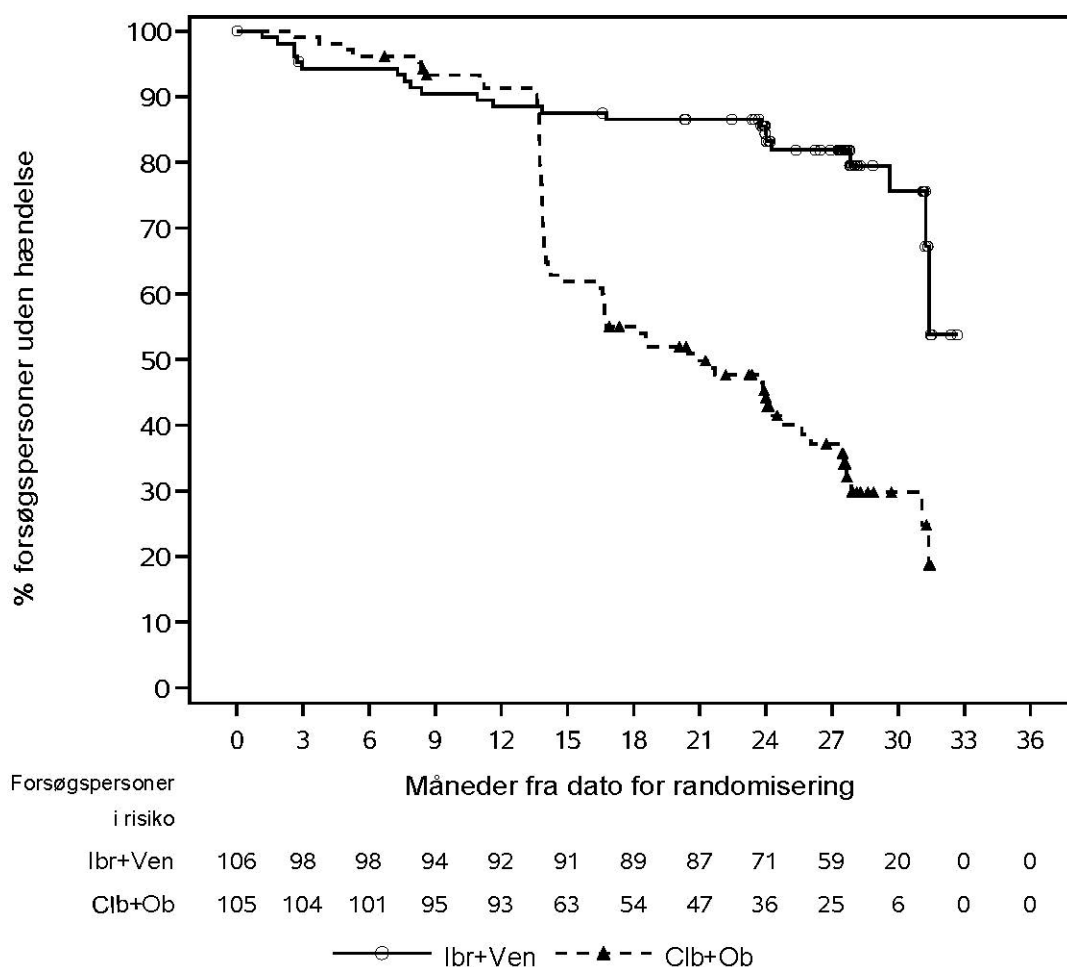
^c Omfatter 3 patienter i IMBRUVICA + venetoclax-armen med komplet respons med ukomplet generhvervelse af knoglemarvsfunktionen (CRi)

^d P-værdi fra Cochran-Mantel-Haenszel chi i anden-test

^e Samlet respons = CR+CRi+nPR+PR

CR = komplet respons; CRi = komplet respons ukomplet generhvervelse af knoglemarvsfunktion; HR = hazard ratio; NE = ikke evaluerbar; nPR = partielt nodulært respons; PR = partielt respons

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for progressionsfri overlevelse (ITT-population) hos patienter med CLL i CLL3011-studiet



Behandlingsvirkningen for IMBRUVICA plus venetoclax var konsekvent på tværs af højrisiko-CLL-populationen (TP53-mutation, del 11q eller ikke-muteret IGHV), med en PFS HR på 0,23 [95 % CI (0,13; 0,41)].

Data for samlet overlevelse var ikke modne. Med en median opfølgning på 28 måneder var der ingen signifikant forskel mellem behandlingsarmene med i alt 23 dødsfald: 11 (10,4 %) i IMBRUVICA plus venetoclax-armen og 12 (11,4 %) i chlorambucil plus obinutuzumab-armen med en OS HR på 1,048 [95 % CI (0,454; 2,419)]. Efter yderligere 6 måneders opfølgning blev der rapporteret 11 (10,4 %) og 16 (15,2 %) dødsfald i henholdsvis IMBRUVICA plus venetoclax-armen og chlorambucil plus obinutuzumab-armen med OS HR estimeret til 0,760 [95 % CI (0,352; 1,642)].

Tabel 10: Rater for minimal residualsygdomsnegativitet i CLL3011-studiet

	NGS-analyse ^a		Flowcytometri ^b	
	IMBRUVICA + venetoclax N = 106	Chlorambucil + obinutuzumab N = 105	IMBRUVICA + venetoclax N = 106	Chlorambucil + obinutuzumab N = 105
MRD-negativitetsrate				
Knoglemarv, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 % CI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
P-værdi	< 0,0001			
Perifert blod, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95 % CI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)

MRD-negativitetsrate tre måneder efter afslutning af behandling				
Knoglemarv, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95 % CI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Perifert blod, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95 % CI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

P-værdier fra Cochran-Mantel-Haenszel chi i anden-test. P-værdi for MRD-negativitetsrate i knoglemarv efter NGS var den primære MRD-analyse.

^a Baseret på tærskelværdien 10^{-4} ved hjælp af en *next-generation*-sekventeringsanalyse (clonoSEQ)

^b MRD blev evalueret med flowcytometri af perifert blod eller knoglemarv på et centrallaboratorium. Definitionen af negativ status var < 1 CLL-celle pr. 10 000 leukocytter ($< 1 \times 10^4$).

CI = konfidensinterval; NGS = *next-generation*-sekventering

Tolv måneder efter afslutning af behandlingen var MRD-negativitetsraterne i perifert blod 49,1 % (52/106) med NGS-analyse og 54,7 % (58/106) med flowcytometri hos patienter behandlet med IMBRUVICA plus venetoclax og 12,4 % (13/105) med NGS-analyse og 16,2 % (17/105) med flowcytometri på det tilsvarende tidspunkt hos patienter behandlet med chlorambucil plus obinutuzumab.

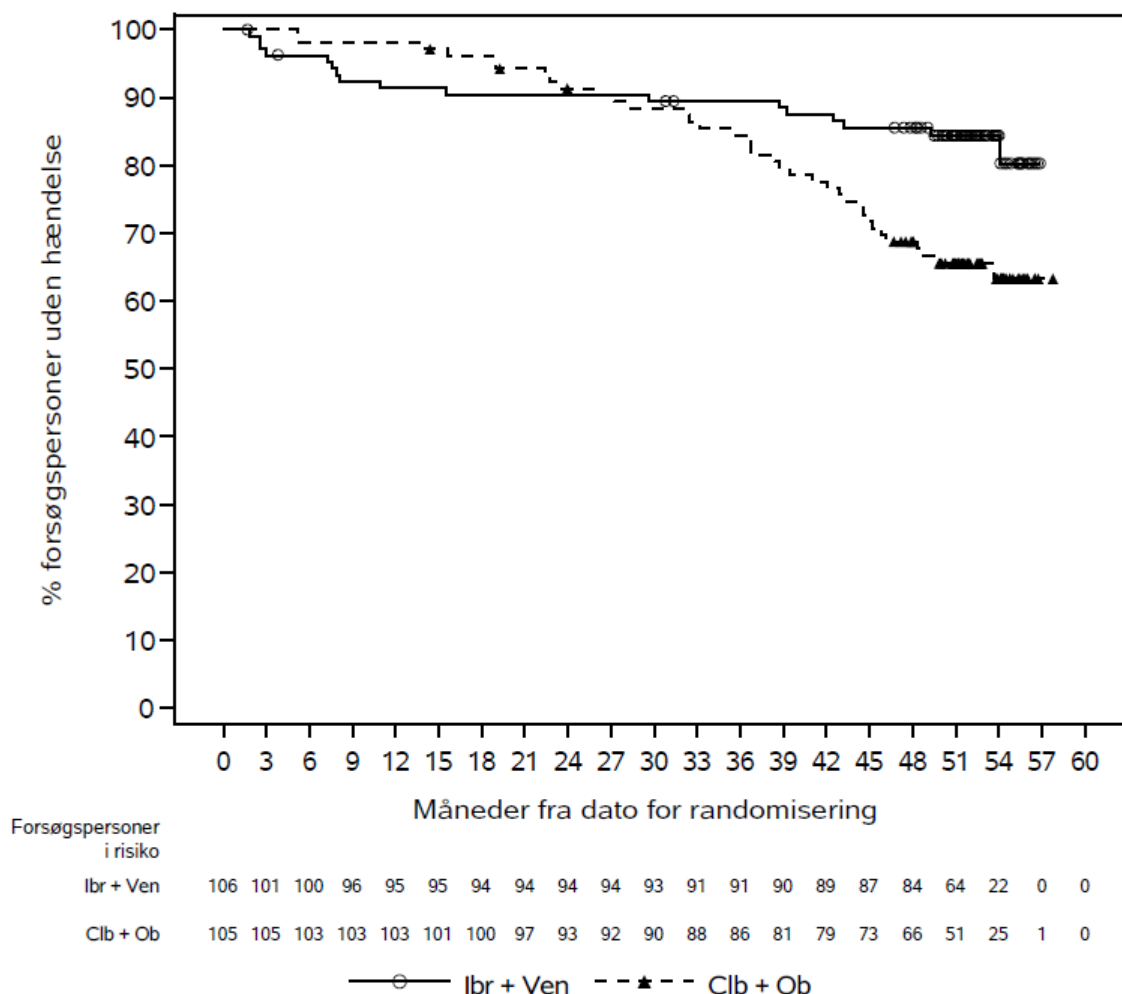
Der blev rapporteret om TLS hos 6 patienter behandlet med chlorambucil plus obinutuzumab, mens der ikke blev rapporteret om TLS ved behandling med IMBRUVICA i kombination med venetoclax.

Samlet opfølgning på 58 måneder (median på 52 måneder)

Med en samlet opfølgning på 58 måneder (medianopfølgningstid i studiet på 52 måneder) i studie CLL3011 blev der i henhold til investigators vurdering observeret en 77 % reduktion i risikoen for død eller progression hos patienter i IMBRUVICA-armen. Hazard ratio for samlet overlevelse var 0,458 [95 % CI (0,257; 0,818), nominal p = 0,0068, ikke type 1-fejlkontrolleret]. Der var 17 (16,0 %) dødsfald i IMBRUVICA plus venetoclax-armen og 36 (34,3 %) i chlorambucil plus obinutuzumab-armen. Mediantiden til næste behandling var ikke nået for nogen af armene (HR = 0,164; 95 % CI: 0,081; 0,330), hvor 9,4 % af forsøgspersonerne i IMBRUVICA plus venetoclax-armen og 41,0 % af forsøgspersonerne i chlorambucil plus obinutuzumab-armen var påbegyndt efterfølgende behandling mod cancer.

Kaplan-Meier-kurven for OS er vist i figur 9.

Figur 9: Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse (ITT-population) hos patienter med CLL/SLL i CLL3011-studiet med 58 måneders opfølgning



Sikkerhed og virkning ved behandling af fast varighed med IMBRUVICA i kombination med venetoclax hos patienter med tidligere ubehandlet CLL blev yderligere evalueret i en kohorte fra fase 2-multicenterstudiet med 2 kohorter (PCYC-1142-CA). Studiet inkluderede patienter med tidligere ubehandlet CLL i alderen 70 år eller yngre. Studiet inkluderede 323 patienter, af disse rekrutteredes 159 patienter til behandling af fast varighed bestående af 3 serier af IMBRUVICA som monoterapi efterfulgt af IMBRUVICA i kombination med venetoclax i 12 serier (inklusive en 5-ugers dosistitreringsplan). Hver serie var på 28 dage. IMBRUVICA blev administreret med en dosis på 420 mg dagligt. Venetoclax blev administreret dagligt, startende med 20 mg i 1 uge efterfulgt af 1 uge med hver af dosisniveauerne på 50 mg, 100 mg og 200 mg, og derefter den anbefalede daglige dosis på 400 mg. Patienter med bekræftet progression i henhold til IWCLL-kriterierne efter afslutningen af hvert af de to regimer med fast behandlingsvarighed kunne genbehandles med IMBRUVICA som monoterapi.

Medianalderen var 60 år (interval 33 til 71 år), 67 % var mænd, og 92 % var kauasiere. Alle patienterne havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 (69 %) eller 1 (31 %). Ved *baseline*, havde 13 % af patienterne del 17p, 18 % med del 11q, 17 % med del 17p/TP53-mutation, 56 % med ikke-muteret IGHV og 19 % med kompleks karyotype. Ved vurderingen af risikoen for tumorlysesyndrom havde 21 % af patienterne stor tumorbyrde ved *baseline*.

Efter 3 serier med indkøringsbehandling med IMBRUVICA som monoterapi havde 1 % af patienterne en stor tumorbyrde. Stor tumorbyrde blev defineret som enhver lymfeknude ≥ 10 cm, eller enhver lymfeknude ≥ 5 cm og et absolut lymfocytaltal $\geq 25 \times 10^9/l$.

Med en median opfølgningstid i studiet på 28 måneder var virkningsresultaterne for PCYC-1142-CA, vurderet af en IRC i henhold til IWCLL-kriterierne, som vist i tabel 11, og raterne for minimal residualsygdoms- (MRD) negativitet er vist i tabel 12.

Tabel 11: Virkningsresultater i PCYC 1142-CA-studiet (kohorte med fast varighed)

Endepunkt ^a	IMBRUVICA + venetoclax	
	Uden del 17p (N = 136)	Alle (N = 159)
Samlet responsrate, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95 % CI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Komplet responsrate, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95 % CI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Median varighed af CR, måneder (interval) ^d	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

^a Baseret på IRC-vurdering

^b Samlet respons = CR + CRi + nPR + PR

^c Omfatter 3 patienter med komplet respons med ukomplet generhvervelse af knoglemarvsfunktionen (CRi)

^d Et '+' tegn angiver en censureret observation

CR = komplet respons; CRi = komplet respons med ukomplet generhvervelse af knoglemarvsfunktion; nPR = partielt nodulært respons; PR = partielt respons; NE = ikke evaluerbar

Tabel 12: Rater for minimal residualsygdomsnegativitet i PCYC 1142-CA-studiet (kohorte med fast varighed)

Endepunkt	IMBRUVICA + venetoclax	
	Uden del 17p (N = 136)	Alle (N = 159)
MRD-negativitetsrate		
Knoglemarv, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95 % CI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Perifert blod, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95 % CI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
MRD-negativitetsrate tre måneder efter afslutning af behandling		
Knoglemarv, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95 % CI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Perifert blod, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95 % CI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD blev evalueret med flowcytometri af perifert blod eller knoglemarv på et centrallaboratorium. Definitionen af negativ status var < 1 CLL-celle pr. 10 000 leukocytter (< 1 × 10⁴).

CI = konfidensinterval

Hos patienter med del 17p/TP53-mutation (n = 27) i PCYC-1142-CA var den samlede responsrate, baseret på IRC-vurdering, 96,3 %. Komplet responsrate var 55,6 %, og median varighed af komplet respons blev ikke nået (interval 4,3 til 22,6 måneder). MRD-negativitetsraten hos patienter med del 17p/TP53-mutation 3 måneder efter afslutning af behandlingen var 40,7 % og 59,3 % i henholdsvis knoglemarv og perifert blod.

Der blev ikke rapporteret om TLS hos patienter behandlet med IMBRUVICA i kombination med venetoclax.

Patienter med CLL, som tidligere havde fået mindst en behandling

Monoterapi

IMBRUVICAs sikkerhed og virkning hos patienter med CLL blev påvist i ét ikke-kontrolleret studie og ét randomiseret, kontrolleret studie. Det åbne multicenter-studie (PCYC-1102-CA) omfattede 51 patienter med recidiverende eller refraktær CLL, som modtog 420 mg en gang dagligt. IMBRUVICA blev administreret indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Den mediane alder var 68 år (interval: 37 til 82 år), mediantid siden diagnose var 80 måneder, og medianantal af

tidligere behandlinger var 4 (interval: 1 til 12 behandlinger), herunder 92,2 % med en tidligere behandling med en nukleosidanalogue, 98,0 % med en tidligere behandling med rituximab, 86,3 % med en tidligere behandling med et alkyliserende middel, 39,2 % med en tidligere behandling med bendamustin og 19,6 % med en tidligere behandling med ofatumumab. Ved *baseline* havde 39,2 % af patienterne Rai-stadie IV, 45,1 % havde omfangsrig sygdom (≥ 5 cm), 35,3 % havde deletion 17p og 31,4 % havde deletion 11q.

ORR blev vurderet i henhold til kriterierne fra 2008 IWCLL af investigatorer og ICR. Ved opfølgning med en median varighed på 16,4 måneder var ORR for de 51 recidiverende eller refraktære patienter iht. ICR 64,7 % (95 % CI: 50,1 %; 77,6 %), alle PR'er. ORR inklusive PR med lymfocytose var 70,6 %. Mediantid til respons var 1,9 måneder. DOR lå fra 3,9 til 24,2+ måneder. Median DOR blev ikke nået.

Et randomiseret, åbent fase 3 multicenterstudie med IMBRUVICA kontra ofatumumab (PCYC-1112-CA) blev udført med patienter med recidiverende eller refraktær CLL. Patienterne (n = 391) blev randomiseret 1:1 til at modtage enten 420 mg IMBRUVICA dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet eller op til 12 doser ofatumumab (300/2 000 mg). 57 patienter, der var randomiseret til ofatumumab, skiftede efter progression til IMBRUVICA. Medianalderen var 67 år (interval: 30 til 88 år), 68 % var mænd og 90 % var kaukasiere. Alle patienter havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 eller 1. Mediantiden efter diagnose var 91 måneder, og medianantallet af tidligere behandlinger var 2 (interval: 1 til 13 behandlinger). Ved *baseline* havde 58 % af patienterne mindst én tumor ≥ 5 cm. 32 % af patienterne havde deletion 17p (med 50 % af patienterne med deletion 17p/TP53-mutation), 24 % havde 11q-deletion og 47 % af patienterne havde ikke-muteret IGHV.

Progressionsfri overlevelse (PFS), som vurderet af en IRC i henhold til kriterierne fra IWCLL, indikerede en statistisk signifikant reduktion på 78 % af risikoen for død eller progression for patienter i IMBRUVICA-gruppen. Analyse af OS demonstrerede en statistisk signifikant reduktion på 57 % af risikoen for død for patienter i IMBRUVICA-armen. Effektræsultater for studiet PCYC-1112-CA er vist i tabel 13.

Tabel 13: Effektræsultaterne hos patienter med CLL (studiet PCYC-1112-CA)

Endepunkt	IMBRUVICA N = 195	Ofatumumab N = 196
Median PFS	Ikke nået	8,1 måneder
	HR = 0,215 [95 % CI: 0,146; 0,317]	
OS ^a	HR = 0,434 [95 % CI: 0,238; 0,789] ^b	
	HR = 0,387 [95 % CI: 0,216; 0,695] ^c	
ORR ^{d, e} (%)	42,6	4,1
ORR inklusive PR med lymfocytose ^d (%)	62,6	4,1

HR = hazard ratio; CI = konfidensinterval; ORR = samlet responsrate; OS = samlet overlevelse; PFS = progressionsfri overlevelse; PR = partielt respons

^a Median OS blev ikke nået for begge grupper. $p < 0,005$ for OS.

^b Patienter, der blev randomiseret til ofatumumab, blev censureret ved start på IMBRUVICA, hvis relevant.

^c Sensibilitetsanalyse, hvor patienter, der skiftede fra ofatumumab-gruppen, ikke blev censureret på den dato, hvor de fik den første dosis IMBRUVICA.

^d Iht. IRC. Gentagne CT-scanninger kræves for at bekræfte respons.

^e Alle PR'er blev opnået; $p < 0,0001$ for ORR.

Median opfølgningstid i studiet = 9 måneder.

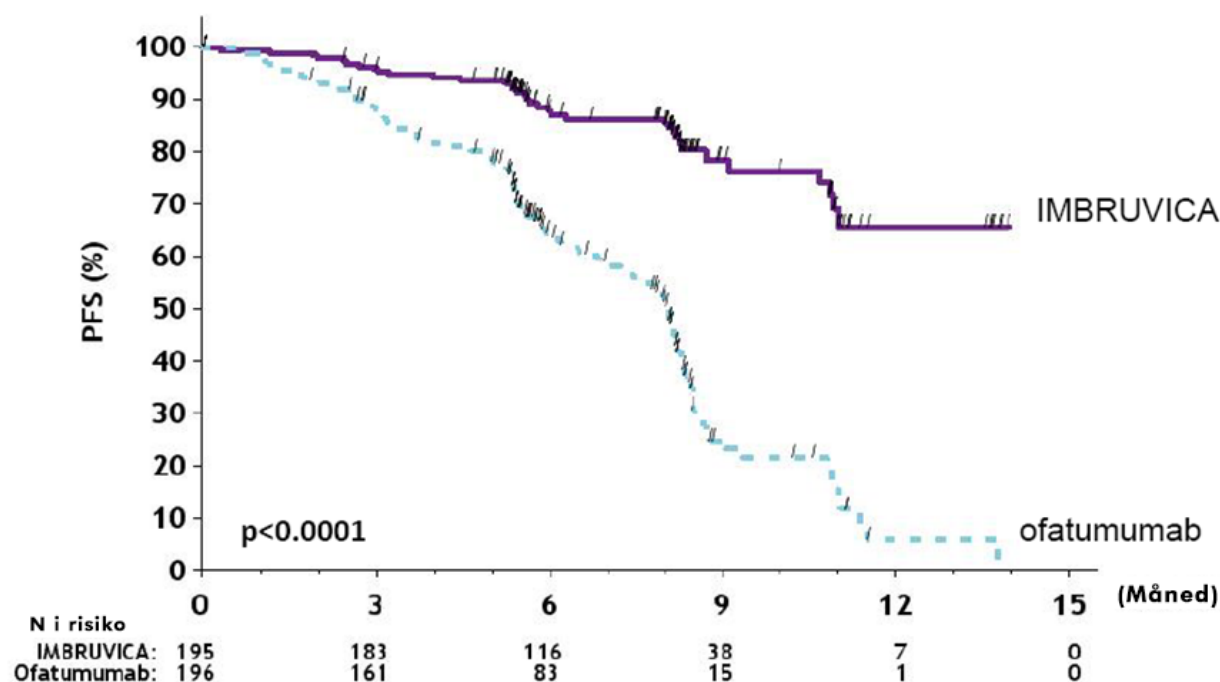
Effekten var ens på tværs af alle undersøgte undergrupper, inklusive patienter med og uden deletion 17p, en på forhånd angivet stratifikationsfaktor (tabel 14).

Tabel 14: Undergruppeanalyse af PFS (studiet PCYC-1112-CA)

	N	Hazard Ratio	95 % CI
Alle forsøgspersoner	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nej	264	0,194	(0,117; 0,323)
Refraktær sygdom til purin analog			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nej	216	0,242	(0,145; 0,404)
Alder			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Antal tidligere linjer			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Omfattende sygdom			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Risikoratio baseret på ikke-stratificeret analyse

Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 10.

Figur 10: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-population) i PCYC-1112-CA-studiet

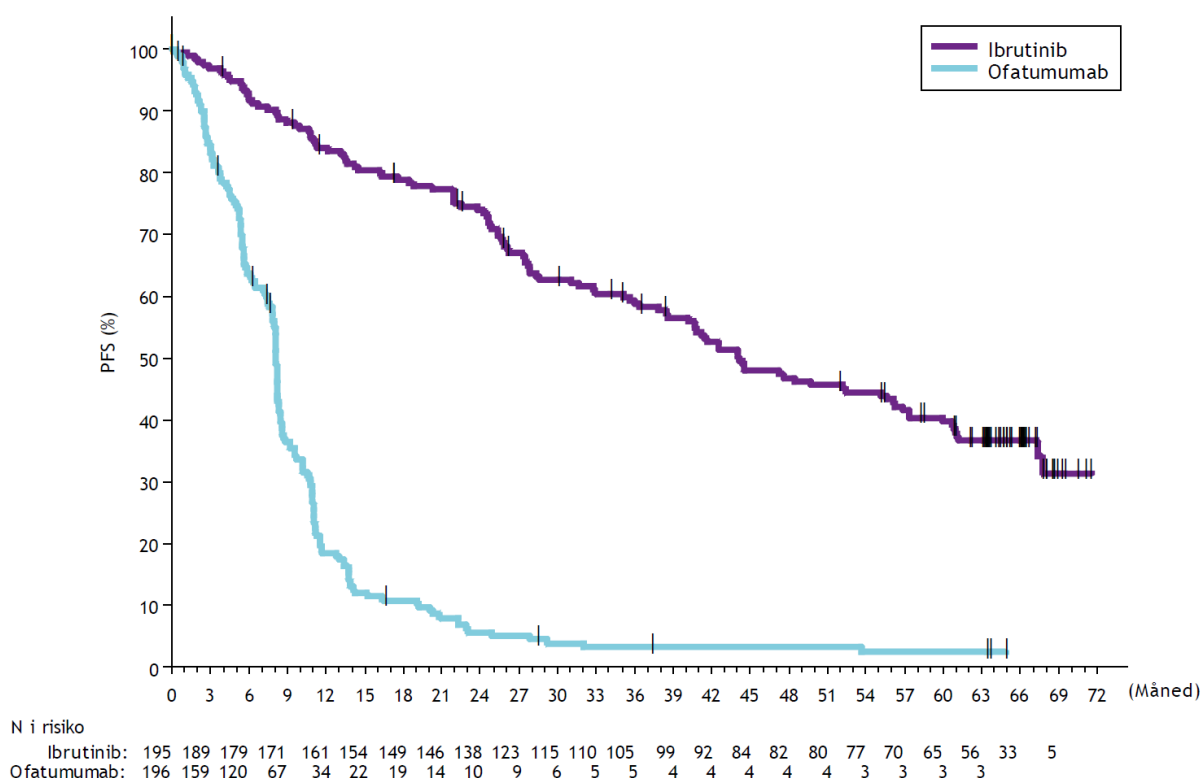
Endelig analyse efter 65 måneders opfølgning

Med en median opfølgningstid i studiet på 65 måneder i PCYC-1112-CA-studiet blev der gennem investigatorvurdering observeret en reduktion på 85 % i risikoen for død eller progression hos patienter i IMBRUVICA-gruppen. Den mediane investigatorvurderede PFS i henhold til IWCLL-kriteriet var hhv. 44,1 måneder [95 % CI (38,47; 56,18)] i IMBRUVICA-gruppen og 8,1 måneder [95 % CI (7,79; 8,25)] i ofatumumab-gruppen (HR = 0,15 [95 % CI (0,11; 0,20)]). Den opdaterede Kaplan-Meier-kurve for PFS er vist i figur 11. Den investigatorvurderede ORR var 87,7 % i IMBRUVICA-gruppen versus 22,4 % i ofatumumab-gruppen. På tidspunktet for den endelige analyse var 133 (67,9 %) af de 196 forsøgspersoner, der oprindeligt blev randomiseret til ofatumumab-behandlingsgruppen, skiftet over til ibrutinib-behandling. Den mediane investigatorvurderede PFS2 (tid fra randomisering indtil PFS-hændelse efter første efterfølgende antineoplastiske behandling) i

henhold til IWCLL-kriterierne var henholdsvis 65,4 måneder [95 % CI (51,61; kan ikke estimeres)] i IMBRUVICA-gruppen og 38,5 måneder [95 % CI (19,98; 47,24)] i ofatumumab-gruppen; HR = 0,54 [95 % CI (0,41; 0,71)]. Den mediane OS var 67,7 måneder [95 % CI (61,0; kan ikke estimeres)] i IMBRUVICA-gruppen.

Ibrutinibs behandlingsevne i PCYC-1112-CA-studiet var konsekvent på tværs af højrisiko-patienter med deletion 17p/TP53-mutation, deletion 11q og/eller ikke-muteret IGHV.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-population) PCYC-1112-CA-studiet ved den endelige analyse med 65 måneders opfølgning



Kombinationsbehandling

IMBRUVICAs sikkerhed og virkning hos patienter med tidligere behandling for CLL blev evalueret yderligere i et randomiseret dobbeltblindt fase 3-multicenterstudie af IMBRUVICA i kombination med BR *versus* placebo + BR (CLL3001-studiet). Patienterne (n = 578) blev randomiseret 1:1 til at få enten 420 mg IMBRUVICA dagligt + BR eller placebo + BR indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Alle patienter fik BR i maksimalt seks 28-dages serier. Bendamustin blev doseret med 70 mg/m² som i.v.-infusion over 30 minutter på dag 2 og 3 i serie 1 og på dag 1 og 2 i serie 2-6 i op til 6 serier. Rituximab blev administreret med en dosis på 375 mg/m² på dag 1 i den første serie og 500 mg/m² på dag 1 i serie 2 til 6. 90 patienter randomiseret til placebo + BR krydsede over til at få IMBRUVICA efter IRC-bekræftet progression. Medianalderen var 64 år (31 til 86 år), 66 % var mænd, og 91 % var kaukasiere. Alle patienter havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 eller 1. Mediantiden efter diagnosticering var 6 år, og det mediane antal tidligere behandlinger var 2 (1 til 11 behandlinger). Ved *baseline* havde 56 % af patienterne mindst én tumor \geq 5 cm, og 26 % havde del11q.

Progressionsfri overlevelse (PFS) blev vurderet af IRC i henhold til IWCLL-kriterierne. Effekteresultater for CLL3001-studiet er vist i tabel 15.

Tabel 15: Effekteresultater hos patienter med CLL (CLL3001-studiet)

Endepunkt	IMBRUVICA + BR N = 289	Placebo + BR N = 289
PFS ^a		
Median (95 % CI), måneder	Ikke nået	13,3 (11,3; 13,9)
	HR = 0,203 [95 % CI: 0,150; 0,276]	
ORR ^b %	82,7	67,8
OS ^c	HR = 0,628 [95 % CI: 0,385; 1,024]	

CI = konfidensinterval; HR = hazard ratio; ORR = samlet responsrate; OS = samlet overlevelse; PFS = progressionsfri overlevelse

^a IRC-vurderet.

^b IRC-vurderet, ORR (komplet respons, komplet respons med ukomplet generhvervelse af knoglemarvsfunktionen, partielt nodulært respons, partielt respons).

^c Median-OS ikke nået for begge grupper.

WM

Monoterapi

IMBRUVICAs sikkerhed og virkning ved WM (IgM-udskillende lymfoplasmacytisk lymfom) blev evalueret i et åbent, enkeltarmet multicenter-forsøg med 63 tidligere behandlede patienter. Medianalderen var 63 år (interval 44 til 86 år), 76 % var mænd, og 95 % var kaukasiere. Alle patienter havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 eller 1. Mediantiden efter diagnose var 74 måneder, og medianantallet af tidligere behandlinger var 2 (interval 1 til 11 behandlinger). Ved *baseline* var medianværdien for serum-IgM 35 g/l, og 60 % af patienterne var anæmiske (hæmoglobin ≤ 110 g/l [6,82 mmol/l]).

IMBRUVICA blev administreret oralt med 420 mg en gang dagligt indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dette studies primære endepunkt var investigatorvurderet samlet responsrate (ORR). ORR og DOR blev vurderet i henhold til kriterierne fra *Third International Workshop of WM*. Respons på IMBRUVICA er vist i tabel 16.

Tabel 16: ORR og DOR hos patienter med WM

	Total (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 % CI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Median DOR i måneder (interval)	NR (0,03+; 18,8+)

CI = konfidensinterval; DOR = varighed af respons; NR = ikke nået; MR = mindre respons; PR = partielt respons;

VGPR = meget godt partielt respons; ORR = MR+PR+VGPR

Median opfølgningstid i studiet = 14,8 måneder.

Mediantiden til respons var 1,0 måned (interval 0,7-13,4 måneder).

Effekteresultaterne blev yderligere evalueret af en IRC, der påviste en ORR på 83 % med en VGPR-rate på 11 % og en PR-rate på 51 %.

Kombinationsbehandling

IMBRUVICAs sikkerhed og virkning ved WM blev yderligere evalueret hos patienter med ubehandlet eller tidligere behandlet WM i et randomiseret, dobbeltblindet fase 3 multicenterstudie med IMBRUVICA i kombination med rituximab versus placebo i kombination med rituximab (PCYC-1127-CA). Patienterne (n = 150) blev randomiseret 1:1 til at modtage enten 420 mg IMBRUVICA dagligt eller placebo i kombination med rituximab indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Rituximab blev administreret ugentligt ved en dosis på 375 mg/m² i 4 på hinanden følgende uger (uge 1-4) efterfulgt af endnu en serie med ugentlig rituximab i 4 på hinanden følgende uger (uge 17-20).

Medianalderen var 69 år (interval: 36 til 89 år), 66 % var mænd, og 79 % var kaukasiere. 93 % af patienterne havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 eller 1, og 7 % af patienterne havde

en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 2. 45 % af patienterne var behandlingsnaive, og 55 % af patienterne var tidligere behandlet. Mediantiden siden diagnose var 52,6 måneder (behandlingsnaive patienter = 6,5 måneder og tidligere behandlede patienter = 94,3 måneder). Blandt tidligere behandlede patienter var medianantallet af tidligere behandlinger 2 (interval: 1 til 6 behandlinger). Ved *baseline* var medianværdien for serum-IgM 3,2 g/dl (interval: 0,6 til 8,3 g/dl), 63 % af patienterne havde anæmi (hæmoglobin \leq 11 g/dl eller 6,8 mmol/l), og MYD88 L265P-mutationer var til stede hos 77 % af patienterne og ikke til stede hos 13 % af patienterne, og 9 % af patienterne kunne ikke evalueres for mutationsstatus.

I den primære analyse med en median opfølgningstid på 26,5 måneder var den IRC-vurderede PFS-hazard ratio 0,20 [95 % CI (0,11; 0,38)]. PFS-hazard ratio for behandlingsnaive patienter, tidligere behandlede patienter og patienter med eller uden MYD88 L265P-mutationer var sammenlignelige med PFS-hazard ratio for ITT-populationen.

Der blev observeret grad 3 eller 4 infusionsrelaterede reaktioner hos 1 % af patienterne behandlet med IMBRUVICA + rituximab og 16 % af patienterne behandlet med placebo + rituximab.

Der forekom tumor-flare i form af en stigning i IgM hos 8,0 % af forsøgspersonerne i IMBRUVICA + rituximab-gruppen og 46,7 % af forsøgspersonerne i placebo + rituximab-gruppen.

Endelig analyse ved opfølgning efter 63 måneder

Effektresultater som vurderet af en IRC på tidspunktet for endelig analyse for PCYC-1127-CA, med en samlet opfølgningstid på 63 måneder, er vist i tabel 17, og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 12. PFS-hazard ratios for behandlingsnaive patienter (0,31 [95 % CI (0,14; 0,69)]) og tidligere behandlede patienter (0,22 [95 % CI (0,11; 0,43)]) var sammenlignelige med PFS-hazard ratio for ITT-populationen.

Tabel 17: Effektresultater i PCYC-1127-CA-studiet (endelig analyse*)

Endepunkt	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Progressionsfri overlevelse^{a, b}		
Antal hændelser (%)	22 (29)	50 (67)
Median (95 % CI), måneder	Ikke nået	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95 % CI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-værdi	< 0,0001	
Tid til næste behandling		
Median (95 % CI), måneder	Ikke nået	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95 % CI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Bedste samlede respons (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Samlet responsrate^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)		
	69 (92,0)	33 (44,0)
Median varighed af samlet respons, måneder (interval)	Ikke nået (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Responsrate (CR, VGPR, PR)^{c, d} (%)		
	57 (76,0)	23 (30,7)
Median varighed af respons, måneder (interval)	Ikke nået (1,9+; 58,9+)	Ikke nået (4,6; 49,7+)
Rate for varig forbedring i hæmoglobin^e (%)	77,3	42,7

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; HR = hazard ratio; MR = mindre respons; PR = partielt respons; R = Rituximab; VGPR = meget godt partielt respons.

* Median opfølgningstid i studiet = 49,7 måneder.

a IRC-vurderet.

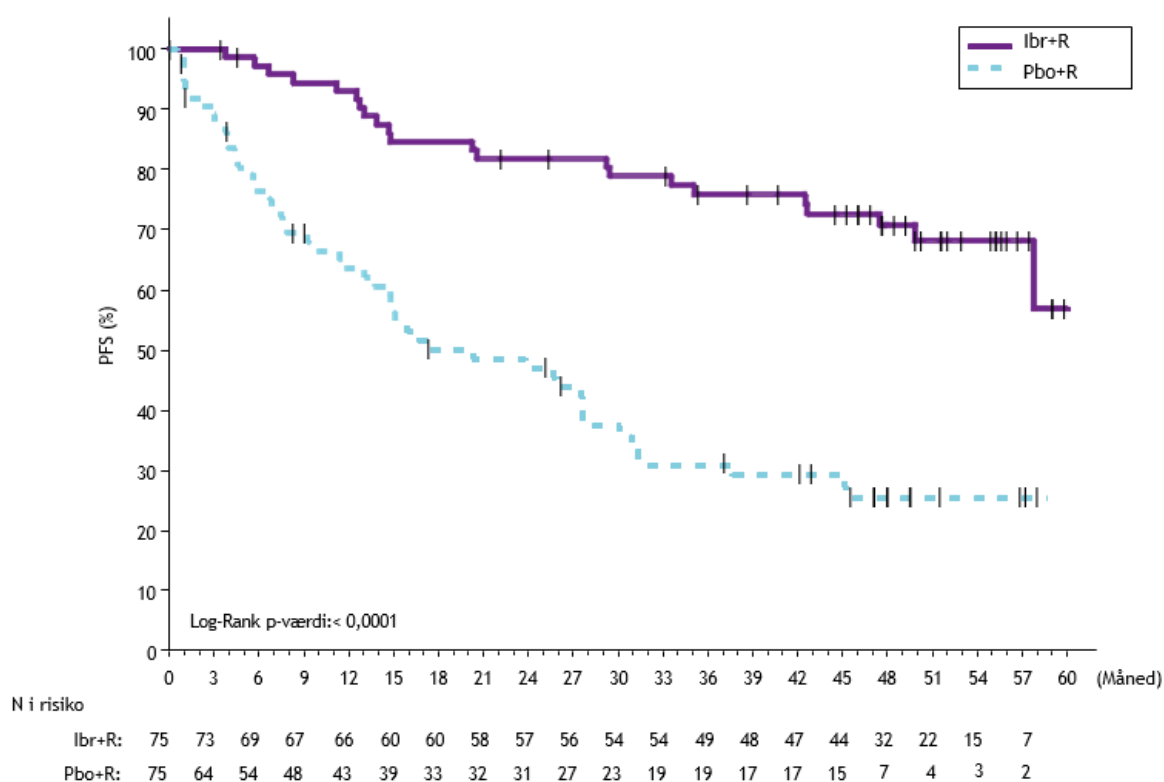
b Vurderinger af 4-års PFS var 70,6 % [95 % CI (58,1; 80,0)] i IMBRUVICA + R-gruppen *versus* 25,3 % [95 % CI (15,3; 36,6)] i placebo + R-gruppen.

c P-værdien forbundet med responsraten var < 0,0001.

d Responsraten var henholdsvis 76 % *versus* 41 % hos behandlingsnaive patienter og 76 % *versus* 22 % hos tidligere behandlede patienter i IMBRUVICA + R-gruppen *versus* placebo + R-gruppen.

e Defineret som en stigning på ≥ 2 g/dl over *baseline* uanset *baseline*-værdien, eller en stigning til > 11 g/dl med en $\geq 0,5$ g/dl forbedring, hvis *baseline* var ≤ 11 g/dl.

Figur 12: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-population) i PCYC-1127-CA studiet (endelig analyse)



PCYC-1127-CA-studiet havde en separat monoterapigruppe med 31 patienter med tidligere behandlet WM, som ikke havde responderet på tidligere rituximab-indeholdende behandling og fik monoterapi med IMBRUVICA. Medianalderen var 67 år (interval: 47 til 90 år). 81 % af patienterne havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 0 eller 1, og 19 % havde en ECOG-performancestatus ved *baseline* på 2. Medianantallet af tidligere behandlinger var 4 (interval: 1 til 7 behandlinger). Med en samlet opfølgningstid på 61 måneder var den samlede responsrate observeret ifølge IRC i PCYC-1127-CA-studiets monoterapigruppe 77 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR).

Medianvarigheden for respons var 33 måneder (interval 2,4 til 60,2+ måneder). Den samlede responsrate observeret ifølge IRC i monoterapigruppen var 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR, 10 % MR). Medianvarigheden for samlet respons var 39 måneder (interval 2,07 til 60,2+ måneder).

Pædiatrisk population

IMBRUVICAs sikkerhed, virkning og farmakokinetik hos børn og unge voksne patienter med recidiverende eller refraktært modent B-celle non-Hodgkins lymfom blev evalueret i et todelt, åbent fase 3-multicenterstudie (LYM3003) med IMBRUVICA i kombination med enten et rituximab, ifosfamid, carboplatin, etoposid og dexamethason (RICE)-regime eller et rituximab, vincristin, ifosfamid, carboplatin, idarubicin og dexamethason (RVICI)-regime som baggrundsbehandling.

Del 1 af studiet (21 patienter i alderen 3 til 17 år) evaluerede den dosis, der skulle anvendes i del 2 (51 patienter i alderen 3 til 19 år) (se pkt. 5.2).

I del 2 blev patienterne randomiseret 2:1 til at modtage enten IMBRUVICA som 440 mg/m² dagligt (i alderen under 12 år) eller 329 mg/m² (i alderen 12 år og ældre) med baggrundsbehandlingen eller baggrundsbehandlingen alene indtil afslutning af 3 behandlingscykler, transplantation, sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Det primære endepunkt, superioritet i forhold til hændelsesfri overlevelse (EFS), blev ikke opfyldt, hvilket tyder på, at der ikke er yderligere fordele ved at tilføje ibrutinib til RICE eller RVICI (se afsnit 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Ibrutinib absorberes hurtigt efter oral administration, med en median T_{max} på 1 til 2 timer. Absolut biotilgængelighed i fastende tilstand (n = 8) var 2,9 % (90 % CI = 2,1 – 3,9) og fordobledes ved indtagelse i forbindelse med et måltid. Farmakokinetikken for ibrutinib er ikke væsentlig forskellig hos patienter med forskellige B-cellesygdomme. Eksponering for ibrutinib øges med doser op til 840 mg. Den observerede steady state-AUC hos patienter ved 560 mg er (middel ± standardafvigelse) 953 ± 705 ng·h/ml. Administration af ibrutinib til fastende patienter medførte ca. 60 % eksponering (AUC_{last}) sammenlignet med enten 30 minutter før, 30 minutter efter (dvs. i forbindelse med et måltid) eller 2 timer efter et morgenmåltid med højt fedtindhold.

Ibrutinibs opløselighed er pH-afhængig med faldende opløselighed ved stigende pH. Hos fastende, raske forsøgspersoner, som fik en enkelt dosis på 560 mg ibrutinib efter at have taget 40 mg omeprazol én gang dagligt i 5 dage, var de geometriske middelværdier (90 % CI) 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) og 38 % (26-53 %) for hhv. AUC₀₋₂₄, AUC_{last} og C_{max} sammenlignet med ibrutinib alene.

Fordeling

Reversibel binding af ibrutinib til humant plasmaprotein *in vitro* var 97,3 % uden koncentrationsafhængighed i intervallet 50 til 1 000 ng/ml. Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state (V_{d,ss}/F) var cirka 10 000 l.

Metabolisme

Ibrutinib metaboliseres primært af CYP3A4, hvorved der produceres en dihydrodiol-metabolit med en hæmmende aktivitet over for BTK, der er ca. 15 gange lavere end ibrutinibs. Involvering af CYP2D6 i metaboliseringen af ibrutinib er tilsyneladende minimal.

Derfor er det ikke nødvendig med forholdsregler for patienter med forskellige CYP2D6-genotyper.

Elimination

Tilsyneladende clearance (CL/F) er ca. 1 000 l/t. Halveringstiden for ibrutinib er 4 til 13 timer. Efter en enkelt oral administration af radioaktivt mærket [¹⁴C]-ibrutinib til raske forsøgspersoner blev ca. 90 % af radioaktiviteten udskilt inden for 168 timer, hvor størstedelen (80 %) blev udskilt i fæces og < 10 % i urin. Uomdannet ibrutinib udgjorde ca. 1 % af det radioaktivt mærkede udskillelsesprodukt i fæces og intet i urin.

Særlige populationer

Ældre

Populationsfarmakokinetik indikerede, at alder ikke har signifikant indflydelse på ibrutinib-clearance fra kredsløbet.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data viste, at eksponering for ibrutinib hos børn med recidiverende eller refraktært modnet B-celle non-Hodgkins lymfom i alderen 12 år og ældre, som får en daglig dosis på 329 mg/m² og børn i alderen 3 år til under 12 år, som får en daglig dosis på 440 mg/m², generelt var inden for det eksponeringsområde, der blev observeret hos voksne patienter, der fik en daglig dosis på 560 mg.

Køn

Populationsfarmakokinetiske data indikerede, at køn ikke har signifikant indflydelse på ibrutinib-clearance fra kredsløbet.

Race

Der foreligger ikke tilstrækkelige data til at evaluere den potentielle effekt af race på ibrutinibs farmakokinetik.

Legemsvægt

Populationsfarmakokinetiske data indikerede, at legemsvægt (område: 41-146 kg; middel [SD]: 83 [19 kg]) havde en ubetydelig effekt på ibrutinib-clearance.

Nedsat nyrefunktion

Ibrutinib har minimal renal clearance; udskillelse af metabolitter i urinen er < 10 % af dosis. Der er til dato ikke udført specifikke studier hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion. Der findes ingen data vedr. patienter med svært nedsat nyrefunktion eller patienter i dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Ibrutinib metaboliseres i leveren. Der blev udført et forsøg hos fastende patienter med nedsat leverfunktion, som ikke havde cancer, og som fik en enkelt dosis på 140 mg af lægemidlet. Effekten af nedsat leverfunktion varierede betydeligt fra person til person, men i gennemsnit sås der en stigning på 2,7, 8,2 og 9,8 gange i eksponeringen for ibrutinib (AUC_{last}) hos forsøgspersoner med hhv. let (n = 6, Child-Pugh klasse A), moderat (n = 10, Child-Pugh klasse B) og svært (n = 8, Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion. Den frie fraktion af ibrutinib steg også med graden af funktionsnedsættelse, med 3,0, 3,8 og 4,8 % hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat leverfunktion, sammenlignet med 3,3 % i plasma fra matchede raske kontrolpersoner i dette studie. Den tilsvarende stigning i eksponering for ubundet ibrutinib ($AUC_{unbound, last}$) anslås at være 4,1, 9,8 og 13 gange hos forsøgspersoner med hhv. let, moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Co-administration sammen med transportsubstrater/hæmmere

In vitro-studier pegede på, at ibrutinib ikke er substrat for P-gp eller for andre væsentlige transportører med undtagelse af OCT2. Dihydrodiol-metabolitten og andre metabolitter er P-gp-substrater. Ibrutinib er en *in vitro* hæmmer af P-gp og BCRP (se pkt. 4.5).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger blev set i 13-ugers studier med rotter og hunde. Ibrutinib blev fundet at inducere gastrointestinale virkninger (blød fæces/diarré og/eller inflammation) og lymfoid depletering hos rotter og hunde med et NOAEL (niveau uden observerede negative effekter) på 30 mg/kg/dag hos begge arter. Baseret på middeleksponering (AUC) med den kliniske dosis på 560 mg/dag var AUC-forholdet hhv. 2,6 og 21 ved NOAEL hos han- og hunrotter, og 0,4 og 1,8 ved NOAEL hos han- og hunhunde. Marginer for LOEL (laveste observerede effektniveau) (60 mg/kg/dag) hos hunde er 3,6 gange (hanhunde) og 2,3 gange (hunnunde). Hos rotter observeredes moderat pankreatisk acinær celleatrofi (hvilket anses som en bivirkning) ved doser på ≥ 100 mg/kg hos hanrotter (AUC-eksponeringsmargin på 2,6 gange), men dette observeredes ikke hos hunrotter ved doser på op til 300 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 21,3 gange). Et let tab af trabekulær og kortikal knogle blev set hos hunrotter, der fik ≥ 100 mg/kg/dag (AUC-eksponeringsmargin på 20,3 gange). Alle gastrointestinale, lymfoide og knoglerelaterede fund blev afhjulpes efter restitutionsperioder på 6-13 uger. Pankreatiske fund blev delvis afhjulpes under sammenlignelige perioder med revertering.

Der er ikke udført toksicitetsstudier hos ungdyr.

Karcinogenicitet/genotoksicitet

Ibrutinib var ikke karcinogent i et 6-måneders studie af transgene mus (Tg.rasH2) ved orale doser på op til 2 000 mg/kg/dag med en eksponeringsmargin på ca. 23 (hanner) til 37 (hunner) gange human AUC for ibrutinib ved en dosis på 560 mg dagligt.

Ibrutinib har ingen genotoksiske egenskaber ved test i bakterier, pattedyrsceller eller mus.

Reproduktionstoksicitet

Hos gravide rotter blev ibrutinib ved en dosis på 80 mg/kg/dag associeret med øget tab efter implantation og en stigning i viscerale (hjerte og store kar) misdannelser og skeletrelaterede variationer med en eksponeringsmargin på 14 gange den AUC, der fandtes i patienter med en daglig dosis på 560 mg. Ved en dosis på ≥ 40 mg/kg/dag blev ibrutinib associeret med nedsat fostervægt (AUC-forhold på $\geq 5,6$ i forhold til den daglige dosis på 560 mg til patienter). Heraf følger, at foster-NOAEL var 10 mg/kg/dag (ca. 1,3 gange AUC for ibrutinib ved en dosis på 560 mg dagligt) (se pkt. 4.6).

Hos drægtige kaniner associeredes ibrutinib med misdannelser i skelettet (sammenvoksede sternbrae) ved en dosis på 15 mg/kg/dag og med øget tab efter implantation ved en dosis på 45 mg/kg/dag. Ibrutinib forårsagede misdannelser hos kaniner ved en dosis på 15 mg/kg/dag (ca. 2,0 gange eksponeringen (AUC) hos patienter med MCL, som får 560 mg ibrutinib dagligt, og 2,8 gange eksponeringen hos patienter med CLL eller WM, som får 420 mg ibrutinib dagligt). Heraf følger, at NOAEL for fostre var 5 mg/kg/dag (ca. 0,7 gange AUC for ibrutinib ved en dosis på 560 mg dagligt) (se pkt. 4.6).

Fertilitet

Der blev ikke observeret virkning på fertilitet eller reproduktionsevne hos han- eller hunrotter op til den maksimalt testede dosis, 100 mg/kg/dag (HED 16 mg/kg/dag).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Kolloid vandfri silica
Croscarmellosematrik
Lactosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon
Natriumlaurylsulfat (E487)

Filmovertræk

IMBRUVICA 140 mg filmovertrukne tabletter og IMBRUVICA 420 mg filmovertrukne tabletter

Macrogol
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioxid (E171)
Sort jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

IMBRUVICA 280 mg filmovertrukne tabletter

Macrogol
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioxid (E171)
Sort jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

IMBRUVICA 560 mg filmovertrukne tabletter

Macrogol
Polyvinylalkohol

Talkum
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

To blisterpakninger af polyvinylchlorid (PVC) lamineret med polychlorotrifluorethylen (PCTFE)/aluminium med 7 filmovertrukne tabletter i hver deres paphylster. Hver karton indeholder (28 filmovertrukne tabletter) 2 hylstre.

To blisterpakninger af polyvinylchlorid (PVC) lamineret med polychlorotrifluorethylen (PCTFE)/aluminium med 5 filmovertrukne tabletter i hver deres paphylster. Hver karton indeholder (30 filmovertrukne tabletter) 3 hylstre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

IMBRUVICA 140 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/14/945/007 – 28 tabletter (2 hylstre med 14)
EU/1/14/945/008 – 30 tabletter (3 hylstre med 10)

IMBRUVICA 280 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/14/945/009 – 28 tabletter (2 hylstre med 14)
EU/1/14/945/010 – 30 tabletter (3 hylstre med 10)

IMBRUVICA 420 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/14/945/011 – 28 tabletter (2 hylstre med 14)
EU/1/14/945/005 – 30 tabletter (3 hylstre med 10)

IMBRUVICA 560 mg filmovertrukne tabletter
EU/1/14/945/012 – 28 tabletter (2 hylstre med 14)
EU/1/14/945/006 – 30 tabletter (3 hylstre med 10)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. oktober 2014
Dato for seneste fornyelse: 25. juni 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01/2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.