

1. LEGEMIDLETS NAVN

IMBRUVICA 140 mg filmdrasjerte tabletter
IMBRUVICA 280 mg filmdrasjerte tabletter
IMBRUVICA 420 mg filmdrasjerte tabletter
IMBRUVICA 560 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

IMBRUVICA 140 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 140 mg ibrutinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 140 mg filmdrasjerte tablett inneholder 28 mg laktosemonohydrat.

IMBRUVICA 280 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 280 mg ibrutinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 280 mg filmdrasjerte tablett inneholder 56 mg laktosemonohydrat.

IMBRUVICA 420 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 420 mg ibrutinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 420 mg filmdrasjerte tablett inneholder 84 mg laktosemonohydrat.

IMBRUVICA 560 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 560 mg ibrutinib.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hver 560 mg filmdrasjerte tablett inneholder 112 mg laktose monohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

IMBRUVICA 140 mg filmdrasjerte tabletter

Gulgrønne til grønne, runde tabletter (9 mm), preget med "ibr" på den ene siden og "140" på den andre siden.

IMBRUVICA 280 mg filmdrasjerte tabletter

Lilla, avlange tabletter (15 mm lengde og 7 mm bredde), preget med "ibr" på den ene siden og "280" på den andre siden.

IMBRUVICA 420 mg filmdrasjerte tabletter

Gulgrønne til grønne, avlange tabletter (17,5 mm lengde og 7,4 mm bredde), preget med "ibr" på den ene siden og "420" på den andre siden.

IMBRUVICA 560 mg filmdrasjerte tabletter

Gule til oransje, avlange tabletter (19 mm lengde og 8,1 mm bredde), preget med "ibr" på den ene siden og "560" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

IMBRUVICA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) (se pkt. 5.1).

IMBRUVICA som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) er indisert til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.

IMBRUVICA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi. IMBRUVICA i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med WM.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med dette legemidlet skal innledes av og gjennomføres under tilsyn av lege med erfaring med bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

MCL

Anbefalt dose til behandling av MCL er 560 mg én gang daglig.

KLL og WM

Anbefalt dose til behandling av KLL og WM, enten som monoterapi eller i kombinasjon, er 420 mg én gang daglig (for detaljer vedrørende kombinasjonsregimer, se pkt. 5.1).

Behandlingen med IMBRUVICA skal fortsette til sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer den. I kombinasjon med venetoklaks til behandling av KLL, skal IMBRUVICA gis som monoterapi i 3 sykluser (1 syklus er 28 dager), etterfulgt av 12 sykluser med IMBRUVICA pluss venetoklaks. Se preparatomtale for venetoklaks for fullstendig doseringsinformasjon for venetoklaks.

Når IMBRUVICA gis i kombinasjon med anti-CD20-behandling, anbefales det å gi IMBRUVICA før anti-CD20-behandling når de gis på samme dag.

Dosejustering

Moderate og sterke CYP3A4-hemmere øker eksponeringen for ibrutinib (se pkt. 4.4 og 4.5).

Ibrutinibdosen bør reduseres til 280 mg én gang daglig ved samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere.

Ibrutinibdosen bør reduseres til 140 mg én gang daglig eller avbrytes i opptil 7 dager ved samtidig bruk av sterke CYP3A4-hemmere.

Behandling med IMBRUVICA skal holdes tilbake ved eventuell ny eller forverret hjertesvikt grad 2, hjertearytmi grad 3, ikke-hematologisk toksisitet grad ≥ 3 , nøytropeni grad ≥ 3 med infeksjon eller feber, eller hematologisk toksisitet grad 4. Når symptomene på toksisitet er redusert til grad 1 eller baseline (opphørt), gjenopptas behandling med IMBRUVICA med anbefalt dose i henhold til tabellene nedenfor.

Anbefalte doseendringer ved ikke-kardiale hendelser er beskrevet nedenfor:

Hendelser [†]	Forekomst av toksisitet	MCL doseendring etter bedring	KLL/WM doseendring etter bedring
Ikke-hematologisk toksisitet grad 3 eller 4	Første *	gjenoppta med 560 mg daglig	gjenoppta med 420 mg daglig
	Andre	gjenoppta med 420 mg daglig	gjenoppta med 280 mg daglig
Nøyotropeni grad 3 eller 4 med infeksjon eller feber	Tredje	gjenoppta med 280 mg daglig	gjenoppta med 140 mg daglig
	Fjerde	seponer IMBRUVICA	seponer IMBRUVICA

[†] Gradering basert på NCI-CTCAE (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*)-kriterier, eller IWCLL (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*)-kriterier for hematologisk toksisitet ved KLL/SLL.

* Når behandling gjenopptas, gjenoppta med samme eller lavere dose basert på nytte-risikovurdering. Dersom toksisiteten kommer tilbake, reduser døgndosen med 140 mg.

Anbefalte doseendringer ved hjertesvikt- eller hjertearytmihendelser er beskrevet nedenfor:

Hendelser	Forekomst av toksisitet	MCL doseendring etter bedring	KLL/WM doseendring etter bedring
Hjertesvikt grad 2	Første	gjenoppta med 420 mg daglig	gjenoppta med 280 mg daglig
	Andre	gjenoppta med 280 mg daglig	gjenoppta med 140 mg daglig
	Tredje	seponer IMBRUVICA	
Hjertearytmi grad 3	Første	gjenoppta med 420 mg daglig [†]	gjenoppta med 280 mg daglig [†]
	Andre	seponer IMBRUVICA	
Hjertesvikt grad 3 eller 4	Første	seponer IMBRUVICA	
Hjertearytmi grad 4			

[†] Vurder nytte-risiko før behandling gjenopptas.

Glemt dose

Dersom en dose ikke tas til fastsatt tid, kan den tas så snart som mulig samme dag og vanlig doseringsplan gjenopptas neste dag. Pasienten skal ikke ta ekstra tabletter som erstatning for en glemt dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Spesifikk dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (≥ 65 år).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesifikke kliniske studier er utført hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon ble behandlet med IMBRUVICA i kliniske studier. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance over 30 ml/minutt). Hydrering skal opprettholdes og serumkreatininnivået overvåkes periodisk. IMBRUVICA skal kun gis til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) dersom nytten oppveier risikoen, og pasientene skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet. Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter i dialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ibrutinib metaboliseres i leveren. I en studie av nedsatt leverfunksjon viste data en økning i ibrutinibeksponering (se pkt. 5.2). Hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) er anbefalt dose 280 mg daglig. Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) er anbefalt dose 140 mg daglig. Pasientene skal overvåkes for tegn på toksisitet av IMBRUVICA, og veiledningen for nødvendige doseendringer skal følges. Det er ikke anbefalt å gi IMBRUVICA til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Alvorlig hjertesykdom

Pasienter med alvorlig kardiovaskulær sykdom ble ekskludert fra kliniske studier med IMBRUVICA.

Pediatrik populasjon

IMBRUVICA er ikke anbefalt til bruk hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år da effekten ikke har blitt fastslått. Tilgjengelige data hos pasienter med modent non-Hodgkin B-cellelymfom er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

IMBRUVICA skal inntas oralt én gang daglig med et glass vann til, omtrent samme tid hver dag. Tablettene skal svelges hele med vann og ikke knuses eller tygges. IMBRUVICA må ikke tas sammen med grapefruktjuice eller pomerans (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk av preparater som inneholder johannesurt er kontraindisert hos pasienter som behandles med IMBRUVICA.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Blødningsrelaterte hendelser

Det har vært rapporter om blødningsepisoder hos pasienter behandlet med IMBRUVICA, både med og uten trombocytopeni. Disse omfatter små blødningsepisoder, som kontusjon, epistakse og petekkier, og store blødningsepisoder, noen fatale, inkludert gastrointestinal blødning, intrakraniell blødning og hematuri.

Warfarin eller andre vitamin K-antagonister skal ikke gis samtidig med IMBRUVICA.

Bruk av enten antikoagulantia eller legemidler som hemmer blodplatefunksjon (plateaggregasjonshemmere) samtidig med IMBRUVICA øker risikoen for store blødninger. Det ble observert en høyere risiko for store blødninger med antikoagulantia enn med plateaggregasjonshemmere. Risiko og nytte ved behandling med antikoagulantia og plateaggregasjonshemmere skal vurderes ved samtidig bruk av IMBRUVICA. Det skal overvåkes for tegn og symptomer på blødning.

Kosttilskudd som fiskeolje og vitamin E-preparater skal unngås.

IMBRUVICA skal holdes tilbake minst 3 til 7 dager før og etter kirurgi, avhengig av kirurgitype og blødningsrisiko.

Mekanismen ved blødningsrelaterte hendelser er ikke helt klarlagt. Pasienter med medfødt blødersykdom er ikke undersøkt.

Leukostase

Tilfeller av leukostase er rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Et høyt antall sirkulerende lymfocytter (> 400 000/mikrol) kan medføre økt risiko. Vurder å holde tilbake

IMBRUVICA midlertidig. Pasientene skal overvåkes nøye. Gi støttebehandling inkludert væsketerapi og/eller cytoreduksjon ved behov.

Miltruptur

Tilfeller av miltruptur er rapportert etter seponering av IMBRUVICA-behandling. Sykdomsstatus og miltstørrelse skal overvåkes nøye (f.eks. klinisk undersøkelse, ultralyd) når IMBRUVICA-behandling avbrytes eller seponeres. Pasienter som får smerter i øvre venstre del av abdomen eller ytterst i venstre skulder skal utredes, og diagnosen miltruptur bør overveies.

Infeksjoner

Infeksjoner (inkludert sepsis, nøytropen sepsis, bakterie-, virus- eller soppinfeksjoner) ble observert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Noen av disse infeksjonene har vært forbundet med sykehusinnleggelse og dødsfall. De fleste pasientene med fatale infeksjoner hadde også nøytropeni. Pasientene skal overvåkes for feber, unormale leverfunksjonstester, nøytropeni og infeksjoner, og egnet infeksjonsbehandling iverksettes ved behov. Overvei profylakse i henhold til standard praksis hos pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner.

Tilfeller av invasive soppinfeksjoner, inkludert tilfeller av aspergillose, kryptokokkose og *Pneumocystis jiroveci*-infeksjoner er rapportert etter bruk av ibrutinib. Rapporterte tilfeller av invasive soppinfeksjoner har vært forbundet med fatale utfall.

Tilfeller av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), inkludert fatale, er rapportert etter bruk av ibrutinib i forbindelse med tidligere eller samtidig immunsuppressiv behandling. Leger bør vurdere PML ved differensialdiagnostisering hos pasienter med nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdstegn eller symptomer. Ved mistanke om PML bør det foretas relevante diagnostiske evalueringer, og behandlingen bør seponeres til PML er utelukket. I tvilstilfeller bør henvisning til nevrolog og relevante diagnostiske tiltak for PML vurderes, inkludert MR-undersøkelse fortrinnsvis med kontrastmiddel, cerebrospinalvæskeanalyse for JC viralt DNA og gjentatte nevrologiske undersøkelser.

Leverhendelser

Tilfeller av levertoksisitet, hepatitt B-reakivering og tilfeller av hepatitt E, som kan være kronisk, har oppstått hos pasienter som har blitt behandlet med IMBRUVICA. Leversvikt, inkludert fatale hendelser, har oppstått hos pasienter som har blitt behandlet med IMBRUVICA. Leverfunksjon og viral hepatittstatus skal vurderes før oppstart av behandling med IMBRUVICA. Pasienter skal undersøkes regelmessig for endringer i leverfunksjonsparametre under behandling. Hvis klinisk indisert bør virusmengde måles og serologisk testing for infeksøs hepatitt foretas i henhold til lokale medisinske retningslinjer. For pasienter diagnostisert med leverhendelser bør det overveies å konsultere en ekspert på leversykdommer for behandling.

Cytopeni

Behandlingsrelatert grad 3 eller 4 cytopeni (nøytropeni, trombocytopeni og anemi) ble rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Det skal foretas fullstendig blodtelling hver måned.

Interstitiell lungesykdom (ILD)

Tilfeller av ILD er rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Overvåk pasienter for lungesyntomer som tyder på ILD. Ved utvikling av symptomer, avbryt behandlingen med IMBRUVICA og håndter ILD på en hensiktsmessig måte. Dersom symptomene vedvarer, vurder nytte/risiko ved IMBRUVICA-behandlingen og følg retningslinjer for dosejustering.

Hjertearytmi og hjertesvikt

Fatale og alvorlige hjertearytmier og hjertesvikt har forekommet hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. Pasienter med høy alder, *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-funksjonsstatus ≥ 2 eller samtidig hjertesykdom kan ha høyere risiko for hendelser, inkludert plutselige, fatale hjertehendelser. Atrieflimmer, atrieflutter og ventrikulær takyarytmi og hjertesvikt er rapportert, spesielt hos pasienter med akutte infeksjoner eller hjerterisikofaktorer, inkludert hypertensjon, diabetes mellitus og anamnese med hjertearytmi.

Relevant klinisk utredning av hjerteanamnese og hjertefunksjon skal foretas før oppstart med IMBRUVICA. Pasienter skal overvåkes nøye under behandling for tegn på klinisk forverring av hjertefunksjon, og behandles klinisk. Ytterligere utredning (f.eks. EKG, ekkokardiogram) bør vurderes, som indisert for pasienter med kardiovaskulær risiko.

Hos pasienter med relevante risikofaktorer for hjertehendelser skal nytte/risikoforholdet vurderes nøye før oppstart av behandling med IMBRUVICA. Alternativ behandling kan vurderes.

Hos pasienter som får tegn og/eller symptomer på ventrikulær takyarytmi skal IMBRUVICA seponeres midlertidig, og det skal foretas en grundig vurdering av klinisk nytte/risiko før behandlingen eventuelt startes igjen.

Hos pasienter som allerede har atrieflimmer som krever antikoagulasjonsbehandling, bør andre behandlingsalternativer enn IMBRUVICA vurderes. Hos pasienter som utvikler atrieflimmer ved behandling med IMBRUVICA, må det gjøres en grundig vurdering av risiko for tromboembolisk sykdom. Hos pasienter med høy risiko og hvor alternativene til IMBRUVICA ikke er egnet, bør antikoagulasjonsbehandling med tett oppfølging vurderes.

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på hjertesvikt under IMBRUVICA-behandling. I noen av disse tilfellene opphørte eller forbedret symptomene på hjertesvikt seg etter seponering eller dosereduksjon av IMBRUVICA.

Cerebrovaskulære hendelser

Tilfeller av cerebrovaskulære hendelser, transitorisk iskemisk atakk og iskemisk slag, inkludert tilfeller med dødelig utgang, har vært rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA, med og uten samtidig atrieflimmer og/eller hypertensjon. Blant tilfeller med rapportert latens, var tiden fra initiering av behandling med IMBRUVICA til iskemiske sentrale nevrovaskulære tilstander oppstod første gang i de fleste tilfellene flere måneder (mer enn 1 måned for 78 % og mer enn 6 måneder for 44 % av tilfellene). Dette understreker viktigheten av regelmessig overvåking av pasienter (se pkt. 4.4 Hjertearytmi og pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) er rapportert ved behandling med IMBRUVICA. Pasienter med stor svulstmasse før behandling har risiko for tumorlysesyndrom. Overvåk pasientene nøye og ta nødvendige forholdsregler.

Ikke-melanom hudkreft

Ikke-melanom hudkreft ble rapportert hyppigere hos pasienter behandlet med IMBRUVICA enn hos pasienter behandlet med sammenligningspreparater i sammenslåtte, komparative, randomiserte fase 3-studier. Overvåk pasientene for forekomst av ikke-melanom hudkreft.

Hypertensjon

Hypertensjon har forekommet hos pasienter behandlet med IMBRUVICA (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal måles regelmessig hos pasienter som behandles med IMBRUVICA, og behandling med antihypertensiva skal startes eller justeres etter behov under behandling med IMBRUVICA.

Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)

Tilfeller av HLH (inkludert fatale tilfeller) er rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA. HLH er et livstruende syndrom med patologisk immunaktivering og tegn og symptomer på ekstrem systemisk inflammasjon. HLH kjennetegnes ved feber, hepatosplenomegali, hypertriglyseridemi, høy serumferritin og cytopeni. Pasienter skal informeres om symptomer på HLH. Pasienter som utvikler tidlige manifestasjoner på patologisk immunaktivering skal utredes umiddelbart, og diagnosen HLH bør overveies.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere og IMBRUVICA kan føre til økt ibrutinibeksponering, og følgelig høyere risiko for toksisitet. På den annen side kan samtidig administrasjon av CYP3A4-induktor føre til redusert IMBRUVICA-eksponering og følgelig risiko for manglende effekt. Samtidig bruk av IMBRUVICA og sterke CYP3A4-hemmere og sterke eller moderate CYP3A4-induktorer skal unngås hvis mulig, og samtidig administrering skal kun vurderes hvis mulige fordeler klart oppveier potensiell risiko. Pasienten skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet av IMBRUVICA dersom en CYP3A4-hemmer må brukes (se pkt. 4.2 og 4.5). Hvis en CYP3A4-induktor må brukes, skal pasienten overvåkes nøye for tegn på manglende effekt av IMBRUVICA.

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke en svært sikker prevensjonsmetode mens de tar IMBRUVICA (se pkt. 4.6).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg), og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ibrutinib metaboliseres hovedsakelig av cytokrom P450-enzym 3A4 (CYP3A4).

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av ibrutinib

Samtidig bruk av IMBRUVICA og legemidler som er sterke eller moderate CYP3A4-hemmere kan øke ibrutinibeksponeringen og sterke CYP3A4-hemmere bør unngås.

Sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig bruk av ketokonazol, en svært sterk CYP3A4-hemmer, hos 18 fastende friske forsøkspersoner, økte eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ibrutinib henholdsvis 29 og 24 ganger. Simuleringsmodeller med fastende betingelser har indikert at den sterke CYP3A4-hemmeren klaritromycin kan øke AUC for ibrutinib med en faktor på 14. Hos pasienter med B-cellekreft som tok IMBRUVICA sammen med mat, økte C_{\max} 6,7 ganger og AUC 5,7 ganger ved samtidig bruk av den sterke CYP3A4-hemmeren vorikonazol. Sterke hemmere av CYP3A4 (f.eks. ketokonazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, klaritromycin, telitromycin, itrakonazol, nefazodon, kobicistat, vorikonazol og posakonazol) bør unngås. Dersom nytten oppveier risikoen og en sterk CYP3A4-hemmer må brukes, skal dosen av IMBRUVICA reduseres til 140 mg så lenge hemmeren brukes eller IMBRUVICA holdes tilbake midlertidig (i 7 dager eller mindre). Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Moderate CYP3A4-hemmere

Hos pasienter med B-cellekreft som tok IMBRUVICA sammen med mat, økte C_{\max} 3,4 ganger og AUC 3,0 ganger ved samtidig bruk av CYP3A4-hemmeren erytromycin. Hvis en moderat CYP3A4-hemmer (f.eks. flukonazol, erytromycin, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloksacin, krizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron og dronedaron) er indisert, skal IMBRUVICA-dosen reduseres til 280 mg så lenge hemmeren brukes. Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svake CYP3A4-hemmere

Simuleringsmodeller under fastende betingelser har indikert at de svake CYP3A4-hemmerne azitromycin og fluvoksamin kan øke AUC for ibrutinib < 2 ganger. Ingen dosejustering er nødvendig ved kombinasjon med svake hemmere. Pasienten skal overvåkes nøye for toksisitet, og retningslinjene for dosejusteringer må følges ved behov.

Samtidig administrering av grapefruktjuice som inneholder CYP3A4-hemmere, hos åtte friske individer, økte eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ibrutinib henholdsvis omtrent fire og to ganger. Grapefrukt og pomerans (bitter appelsin) bør unngås under behandling med IMBRUVICA, da disse inneholder moderate hemmere av CYP3A4 (se pkt. 4.2).

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av ibrutinib

Samtidig bruk av IMBRUVICA og CYP3A4-induktor kan redusere plasmakonsentrasjonen til ibrutinib.

Samtidig bruk av rifampicin, en sterk CYP3A4-induktor, hos 18 fastende friske forsøkspersoner, reduserte eksponeringen (C_{\max} og AUC) for ibrutinib med henholdsvis 92 og 90 %. Unngå samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-induktore (f.eks. karbamazepin, rifampicin, fenytoin). Preparater som inneholder johannesurt er kontraindisert under behandling med IMBRUVICA da effekten kan reduseres. Vurder alternative legemidler med mindre CYP3A4-induksjon. Hvis fordelene oppveier risikoen og en sterk eller moderat CYP3A4-induktor må brukes, skal pasienten overvåkes nøye for manglende effekt (se pkt. 4.3 og 4.4). Milde induktorer kan brukes samtidig med IMBRUVICA, men pasienten må overvåkes for mulig manglende effekt.

Ibrutinib har pH-avhengig oppløselighet, med lavere oppløselighet ved høyere pH. Lavere C_{\max} ble observert hos fastende friske forsøkspersoner som fikk en 560 mg enkeltdose av ibrutinib etter inntak av omeprazol 40 mg én gang daglig i 5 dager (se pkt. 5.2). Det er ingen holdepunkter for at lavere C_{\max} vil ha klinisk signifikans, og legemidler som øker pH i magesekken (f.eks. protonpumpehemmere) har blitt brukt uten restriksjoner i de avgjørende kliniske studiene.

Legemidler med plasmakonsentrasjon som kan påvirkes av ibrutinib

Ibrutinib er en P-gp- og brystkreftreresistensprotein (BCRP)-hemmer *in vitro*. Da det ikke foreligger kliniske data vedrørende denne interaksjonen, kan det ikke utelukkes at ibrutinib kan hemme intestinal P-gp og BCRP etter en terapeutisk dose. For å begrense muligheten for en interaksjon gastrointestinalt, skal orale P-gp- eller BCRP-substrater med smalt terapeutisk område, som digoksin og metotreksat, tas minst 6 timer før eller etter IMBRUVICA. Ibrutinib kan også hemme BCRP i lever og øke eksponeringen for legemidler som gjennomgår BCRP-mediert hepatisk eliminasjon, som rosuvastatin.

I studier av ibrutinib (420 mg) i kombinasjon med venetoklaks (400 mg) hos KLL-pasienter, ble det observert en økning i venetoklakseksponering (ca. 1,8 ganger basert på AUC) sammenlignet med monoterapidata for venetoklaks.

I en legemiddelinteraksjonsstudie med pasienter med B-cellekreft, hadde en enkeltdose med 560 mg ibrutinib ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for CYP3A4-substratet midazolam. I den samme studien hadde 2 ukers behandling med 560 mg ibrutinib daglig ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til orale prevensjonsmidler (etinyløstradiol og levonorgestrel), CYP3A4-substratet midazolam eller CYP2B6-substratet bupropion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos kvinner

Basert på funn hos dyr kan IMBRUVICA gi fosterskader dersom det gis til gravide kvinner. Kvinner skal unngå å bli gravide mens de tar IMBRUVICA og i opptil 3 måneder etter avsluttet behandling. Fertile kvinner må derfor bruke en svært sikker prevensjonsmetode mens de tar IMBRUVICA og i tre måneder etter avsluttet behandling.

Graviditet

IMBRUVICA skal ikke brukes under graviditet. Det foreligger ingen data på bruk av IMBRUVICA hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt ibrutinib eller metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med IMBRUVICA.

Fertilitet

Ingen påvirkning av fertilitet eller reproduksjonsevne ble observert hos hann- eller hunnrotter opp til maksimal dose som ble undersøkt, 100 mg/kg/døgn (Human Ekvivalent Dose [HED] 16 mg/kg/døgn) (se pkt. 5.3). Det foreligger ingen data vedrørende ibrutinibs påvirkning av fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

IMBRUVICA har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fatigue, svimmelhet og asteni er rapportert hos noen pasienter ved bruk av IMBRUVICA, og bør tas hensyn til ved vurdering av en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) var diaré, nøyropeni, muskel-skjelettsmerter, blødninger (f.eks. blåmerker), utslett, kvalme, trombocytopeni, artralgi og øvre luftveisinfeksjon. De vanligste grad 3/4-bivirkningene ($\geq 5\%$) var nøyropeni, lymfocytose, trombocytopeni, hypertensjon og pneumoni.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen er basert på sammenslåtte data fra 1 981 pasienter som ble behandlet med IMBRUVICA i fire fase 2-studier og åtte randomiserte fase 3-studier og fra erfaring etter markedsføring. Pasienter som ble behandlet for MCL i kliniske studier fikk 560 mg IMBRUVICA én gang daglig, og pasienter som ble behandlet for KLL eller WM i kliniske studier fikk 420 mg IMBRUVICA én gang daglig. Alle pasientene i kliniske studier fikk IMBRUVICA til sykdomsprogresjon eller til de ikke lenger tolererte behandlingen, unntatt i studier med IMBRUVICA i kombinasjon med venetoklaks, hvor pasientene hadde fast behandlingsvarighet (studiene CLL3011 og PYC-1142-CA). Median varighet av behandling med IMBRUVICA på tvers av det sammenslåtte datasettet var 14,7 måneder. Median varighet av behandling var 14,7 måneder (opptil 52 måneder) ved KLL/SLL, 11,7 måneder (opptil 28 måneder) ved MCL og 21,6 måneder (opptil 37 måneder) ved WM.

Bivirkninger hos pasienter behandlet med ibrutinib for B-cellekreft og bivirkninger observert etter markedsføring er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller ved overvåkning etter markedsføring hos pasienter med B-cellekreft[†]

Organklassesystem	Frekvens (alle grader)	Bivirkninger	Alle grader (%)	Grad ≥ 3 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Pneumoni ^{.*#}	12	7
		Øvre luftveisinfeksjon	21	1
		Hudinfeksjon [*]	15	2
	Vanlige	Sepsis ^{.*#}	3	3
		Urinveisinfeksjon	9	1
		Sinusitt [*]	9	1
	Mindre vanlige	Kryptokokkinfeksjon [*]	< 1	0
		Pneumocystisinfeksjon ^{.*#}	< 1	< 1
		Aspergillusinfeksjon [*]	< 1	< 1
		Hepatitt B-reakivering ^{@#}	< 1	< 1

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Ikke-melanom hudkreft*	5	1
		Basalcellekarsinom	3	< 1
		Plateepitelkarsinom	1	< 1
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni*	39	31
		Trombocytopeni*	29	8
		Lymfocytose*	15	11
	Vanlige	Febril nøytropeni	4	4
		Leukocytose	4	4
		Sjeldne	< 1	< 1
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Interstitiell lungesykdom* [#]	2	< 1
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperurikemi	9	1
	Mindre vanlige	Tumorlysesyndrom	1	1
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Svimmelhet	12	< 1
		Hodepine	19	1
	Vanlige	Perifer nevropati*	7	< 1
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær hendelse [#]	< 1	< 1
Transitorisk iskemisk attack		< 1	< 1	
Iskemisk slag [#]		< 1	< 1	
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn	6	0
	Mindre vanlige	Øyblødning [‡]	< 1	0
Hjertesykdommer	Vanlige	Hjertesvikt* [#]	2	1
		Atrieflimmer	8	4
	Mindre vanlige	Ventrikulær takyarytmi* [#]	1	< 1
Karsykdommer	Svært vanlige	Blødninger* [#]	35	1
		Blåmerker*	27	< 1
		Hypertensjon*	18	8
	Vanlige	Epistakse	9	< 1
		Petekkier	7	0
Mindre vanlige	Subduralt hematom [#]	1	< 1	
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré	47	4
		Oppkast	15	1
		Stomatitt*	17	1
		Kvalme	31	1
		Forstoppelse	16	< 1
		Dyspepsi	11	< 1
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Leversvikt* [#]	< 1	< 1
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Utslett*	34	3
	Vanlige	Urtikaria	1	< 1
		Erytem	3	< 1
		Onykoklase	4	0
	Mindre vanlige	Angioødem	< 1	< 1
Pannikulitt*		< 1	< 1	
Nøytrofil dermatose*		< 1	< 1	
Pyogent granulom		< 1	0	
Sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom	< 1	< 1	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi	24	2
		Muskelspasmer	15	< 1
		Muskel-skjelettsmerter*	36	3
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Akutt nyreskade [#]	< 2	< 1
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Feber	19	1
		Perifert ødem	16	1
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt kreatinin i blod	10	< 1

-
- † Frekvensene er avrundet til nærmeste hele tall.
* Omfatter flere bivirkningsbetegnelser.
‡ I noen tilfeller forbundet med synstap.
Inkludert hendelser med fatalt utfall.
@ Laveste MedDRA-nivå (Lower level term, LLT) brukt til seleksjon.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Seponering og dosereduksjon som følge av bivirkninger

Av de 1 981 pasientene som ble behandlet med IMBRUVICA for B-cellekreft, avbrøt 6 % behandlingen primært på grunn av bivirkninger. Disse inkluderte pneumoni, atrieflimmer, nøytropeni, utslett, trombocytopeni og blødninger. Bivirkninger som medførte dosereduksjon forekom hos omtrent 8 % av pasientene.

Eldre

Av de 1 981 pasientene som ble behandlet med IMBRUVICA, var 50 % 65 år eller eldre. Pneumoni av grad 3 eller høyere (11 % av pasienter \geq 65 år mot 4 % av pasienter $<$ 65 år) og trombocytopeni (11 % av pasienter \geq 65 år mot 5 % av pasienter $<$ 65 år) forekom hyppigere blant eldre pasienter som ble behandlet med IMBRUVICA.

Langtidssikkerhet

Sikkerhetsdata fra langtidssbehandling med IMBRUVICA over 5 år fra 1 284 pasienter (behandlingsnaive KLL/SLL n = 162, residiverende/refraktær KLL/SLL n = 646, residiverende/refraktær MCL n = 370 og WM n = 106) ble analysert. Median varighet av behandling ved KLL/SLL var 51 måneder (0,2 til 98 måneder), der 70 % av pasientene fikk behandling i mer enn 2 år og 52 % av pasientene fikk behandling i mer enn 4 år. Median varighet av behandling ved MCL var 11 måneder (0 til 87 måneder), der 31 % av pasientene fikk behandling i mer enn 2 år og 17 % av pasientene fikk behandling i mer enn 4 år. Median varighet av behandling ved WM var 47 måneder (0,3 til 61 måneder), der 78 % av pasientene fikk behandling i mer enn 2 år og 46 % av pasientene fikk behandling i mer enn 4 år. Samlet sikkerhetsprofil for IMBRUVICA-eksponerte pasienter forble uendret, med unntak av en økende forekomst av hypertensjon, uten nye påviste sikkerhetsproblemer. Forekomsten av hypertensjon grad 3 eller høyere var 4 % (år 0-1), 7 % (år 1-2), 9 % (år 2-3), 9 % (år 3-4) og 9 % (år 4-5); samlet forekomst for 5-årsperioden var 11 %.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsvurderingen er basert på data fra en fase 3-studie av IMBRUVICA i kombinasjon med enten et regime med rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid og deksametason (RICE), eller et regime med rituksimab, vinkristin, ifosfamid, karboplatin, idarubicin og deksametason (RVICI), som bakgrunnsbehandling eller kun bakgrunnsbehandling hos pediatrike og unge voksne pasienter (i alderen 3 til 19 år) med residiverende eller refraktær modent non-Hodgkin B-cellelymfom (se pkt. 5.1). Ingen nye bivirkninger ble observert i denne studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger begrensede data vedrørende effekter av overdosering med IMBRUVICA. Maksimal tolerert dose ble ikke nådd i fase 1-studien hvor pasientene fikk inntil 12,5 mg/kg/døgn (1 400 mg/døgn). En frisk forsøksperson som fikk en dose på 1 680 mg i en separat studie fikk reversibel grad 4 leverenzymøkning [aspartataminotransferase (ASAT) og alaninaminotransferase (ALAT)]. Det finnes intet spesifikt antidot mot IMBRUVICA. Pasienter som har inntatt mer enn den anbefalte dosen bør overvåkes nøye og gis passende støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EL01

Virkningsmekanisme

Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). Ibrutinib danner en kovalent binding med en cysteinenhet (Cys-481) i BTKs aktive sete, noe som medfører vedvarende hemming av enzymaktiviteten til BTK. BTK, som tilhører Tec-kinasegruppen, er et viktig signalmolekyl i B-celleantigenreseptor- (BCR) og cytokinreseptorsignalveiene. BCR-signalveien er involvert i patogenesen ved flere typer B-cellekreft, inkludert MCL, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), follikulært lymfom og KLL. Den sentrale rollen til BTK som signalsubstans via B-celleoverflatereseptorer medfører aktivering av signalveier som er nødvendige for B-celleforflytning, kjemotakse og adhesjon. Prekliniske studier har vist at ibrutinib effektivt hemmer proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler *in vivo*, samt cellemigrasjon og substratadhesjon *in vitro*.

I prekliniske tumormodeller medførte kombinasjonen av ibrutinib og venetoklaks økt cellulær apoptose og antitumoraktivitet sammenlignet med legemidlene hver for seg. Ibrutinibs BTK-hemming øker KLL-cellenes avhengighet av BCL-2, en celleoverlevelsessignalvei, mens venetoklaks hemmer BCL-2 og medfører apoptose.

Lymfocytose

Ved oppstart av behandling er det observert en reversibel økning i lymfocytall (dvs. ≥ 50 % økning fra baseline og et absolutt celtall $> 5\ 000$ /mikrol), ofte forbundet med redusert lymfadenopati, hos ca. tre fjerdedeler av pasientene med KLL behandlet med IMBRUVICA. Denne effekten er også observert hos ca. en tredjedel av pasientene med residiverende eller refraktær MCL behandlet med IMBRUVICA. Den observerte lymfocytosen er en farmakodynamisk effekt, og skal ikke vurderes som progressiv sykdom i fravær av andre kliniske funn. Ved begge sykdomstyper forekommer lymfocytose vanligvis i løpet av den første behandlingsmåned med IMBRUVICA, og forsvinner vanligvis i løpet av en median tid på 8,0 uker hos pasienter med MCL og 14 uker hos pasienter med KLL. En stor økning i antall sirkulerende lymfocytter (f.eks. $> 400\ 000$ /mikrol) er observert hos noen pasienter.

Lymfocytose ble ikke observert hos pasienter med WM behandlet med IMBRUVICA.

In vitro blodplateaggregasjon

I en *in vitro*-studie hemmet ibrutinib kollagenindusert blodplateaggregasjon. Ibrutinib hemmet ikke blodplateaggregasjon signifikant ved bruk av andre agonister av blodplateaggregasjon.

Effekter på QT/QTc-tiden og hjertets elektrofysiologi

Ibrutinibs effekt på QTc-tiden ble evaluert hos 20 friske menn og kvinner i en randomisert, dobbeltblindet, spesifikk QT-studie med placebo og positive kontroller. Ved en supratherapeutisk dose på 1 680 mg, forlenget ikke ibrutinib QTc-tiden i klinisk relevant grad. Høyeste øvre grense i 2-sidig 90 % KI for baseline-justert gjennomsnittlig forskjell mellom ibrutinib og placebo var under 10 ms. I den samme studien ble det observert en konsentrasjonsavhengig forkortelse av QTc-tiden (-5,3 ms [90 % KI: -9,4; -1,1] ved en C_{max} på 719 ng/ml etter den supratherapeutiske dosen på 1 680 mg).

Klinisk effekt og sikkerhet

MCL

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter med residiverende eller refraktær MCL ble evaluert i en åpen, multisenter fase 2-studie (PCYC-1104-CA) med 111 pasienter. Median alder var 68 år (40 til 84 år), 77 % var menn og 92 % var kaukasiere. Pasienter med ECOG-funksjonsstatus på 3 eller høyere ble ekskludert fra studien. Median tid fra diagnosetidspunkt var 42 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 3 (1 til 5 behandlinger), inkludert 35 % med tidligere høydose kjemoterapi, 43 % med tidligere bortezomib, 24 % med tidligere lenalidomid og 11 % med tidligere

autolog eller allogent stamcelletransplantasjon. Ved baseline hadde 39 % av pasientene utbredt sykdom (≥ 5 cm), 49 % hadde høyrisiko forenklet MIPI-score (*Simplified MCL International Prognostic Index*), og 72 % hadde fremskreden sykdom (ekstranodalt og/eller i benmarg) ved screening.

IMBRUVICA ble gitt oralt som 560 mg én gang daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Tumorrespons ble vurdert i henhold til de reviderte non-Hodgkins lymfom (NHL)-kriterene fra IWG (*International Working Group*). Det primære endepunktet i denne studien var utprøvers vurdering av totalrespons (*Overall Response Rate*, ORR). Respons på IMBRUVICA er vist i tabell 2.

Tabell 2: ORR og DOR hos pasienter med residiverende eller refraktær MCL (studie PCYC-1104-CA)

	Totalt n = 111
ORR (%)	67,6
95 % KI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Median DOR (CR+PR) (måneder)	17,5 (15,8, NR)
Median tid til første respons, måneder (spredning)	1,9 (1,4-13,7)
Median tid til CR, måneder (spredning)	5,5 (1,7-11,5)

KI = konfidensintervall, CR = komplett respons, DOR = varighet av respons, ORR = totalrespons, PR = delvis respons, NR = ikke nådd

Effektdata ble også evaluert av en uavhengig komité (*Independent Review Committee*, IRC), og viste en ORR på 69 %, med 21 % komplett respons- (CR) rate og 48 % delvis respons- (PR) rate. Median DOR estimert av IRC var 19,6 måneder.

Totalrespons på IMBRUVICA var uavhengig av tidligere behandling, inkludert bortezomib og lenalidomid, og underliggende risikofaktorer/prognostiske faktorer, utbredt sykdom, kjønn og alder.

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA ble vist i en randomisert, åpen, multisenter fase 3-studie, som inkluderte 280 pasienter med MCL som hadde fått minst én tidligere behandling (studie MCL3001). Pasientene ble randomisert 1:1 til å få enten 560 mg IMBRUVICA peroralt én gang daglig i 21 dager eller 175 mg temsirolimus intravenøst på dag 1, 8 og 15 i den første syklusen etterfulgt av 75 mg på dag 1, 8 og 15 i hver påfølgende 21 dagers syklus. Behandling fortsatte i begge gruppene inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median alder var 68 år (34 til 88 år), 74 % var menn og 87 % var kaukasiere. Median tid fra diagnosetidspunkt var 43 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 9 behandlinger), inkludert 51 % med tidligere høydose kjemoterapi, 18 % med tidligere bortezomid, 5 % med tidligere lenalidomid og 24 % med tidligere stamcelletransplantasjon. Ved baseline hadde 53 % av pasientene utbredt sykdom (≥ 5 cm), 21 % hadde høyrisiko forenklet MIPI-score, 60 % hadde ekstranodal sykdom og 54 % hadde sykdom i benmarg ved screening.

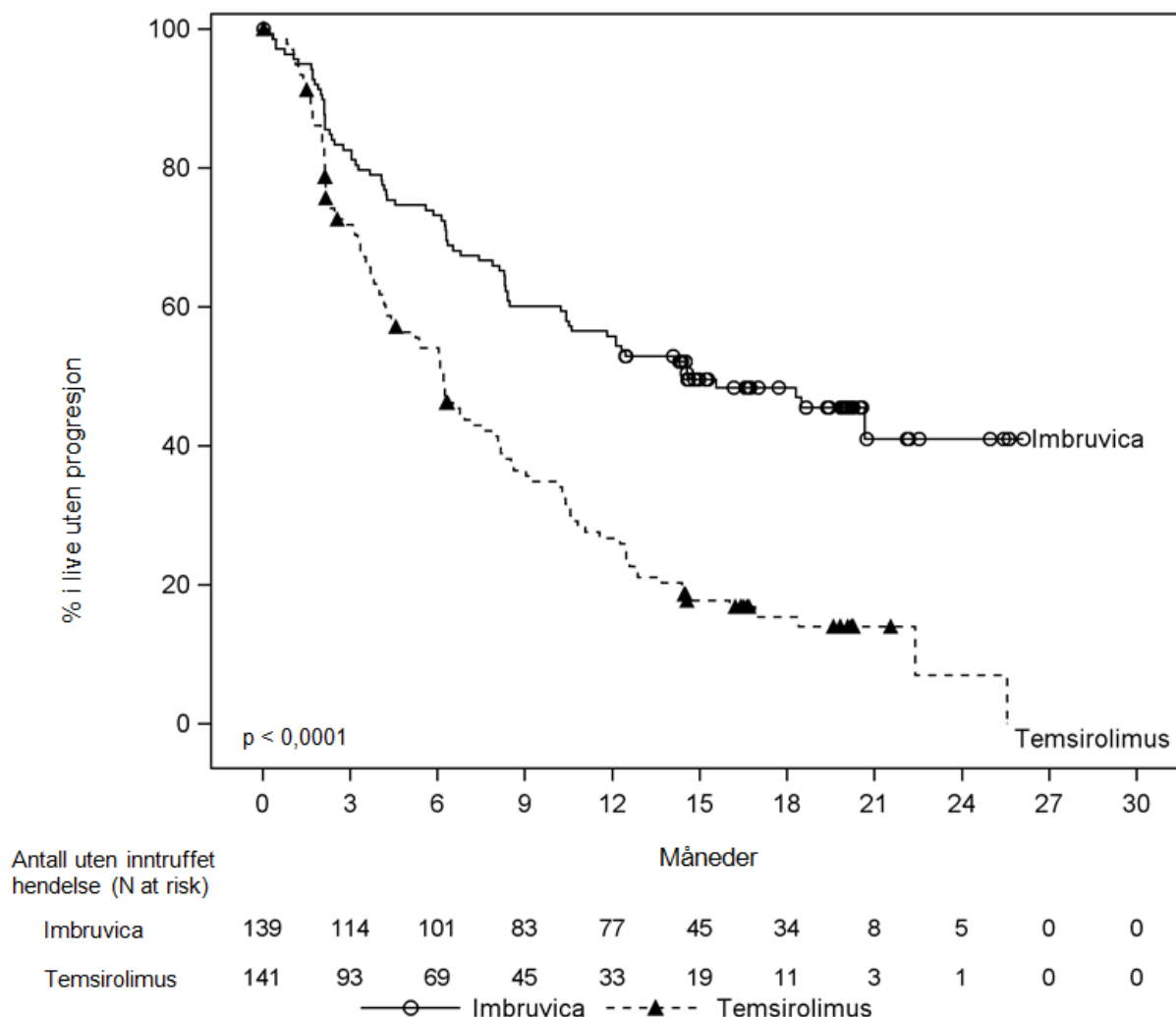
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble vurdert av IRC i henhold til de reviderte non-Hodgkins lymfom (NHL)-kriterene fra IWG. Effekteresultater for studie MCL3001 er vist i tabell 3 og i Kaplan-Meier -kurven for PFS i figur 1.

Tabell 3: Effekteresultater hos pasienter med residiverende eller refraktær MCL (studie MCL3001)

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

En lavere andel pasienter behandlet med ibrutinib opplevde en klinisk betydelig forverring av lymfomsymptomer sammenlignet med temsirolimus (27 % mot 52 %) og forverring av symptomer inntraff senere med ibrutinib enn med temsirolimus (HR 0,27, $p < 0,0001$).

Figur 1: Kaplan–Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie MCL3001



KLL

Pasienter tidligere ubehandlet for KLL

Monoterapi

En randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie (PCYC-1115-CA) hvor IMBRUVICA ble sammenlignet med klorambucil, ble gjennomført hos pasienter med ubehandlet KLL som var 65 år eller eldre. Pasienter mellom 65 og 70 år måtte ha minst én annen sykdom som utelukket bruk av førstelinje kjemoimmunterapi med fludarabin, cyklofosfamid og rituksimab. Pasienter ($n = 269$) ble randomisert 1:1 til å få enten 420 mg IMBRUVICA daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller klorambucil i en startdose på 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 av hver 28 dagers syklus i maksimalt 12 sykluser, hvor individuelle doseøkninger opp til 0,8 mg/kg var tillatt basert på tolerabilitet. Etter bekreftet sykdomsprogresjon kunne pasienter på klorambucil bytte til ibrutinib.

Median alder var 73 år (65 til 90 år), 63 % var menn og 91 % var kaukasiere. Nittien prosent (91 %) av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline, og 9 % hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2. Studien inkluderte 269 pasienter med KLL. Ved baseline hadde 45 % avansert klinisk stadium (Rai-stadium III eller IV), 35 % av pasientene hadde minst én svulst ≥ 5 cm, 39 %

hadde anemi ved baseline, 23 % hadde trombocytopeni ved baseline, 65 % hadde forhøyet β 2-mikroglobulin > 3 500 mikrog/l, 47 % hadde CrCL < 60 ml/minutt, 20 % av pasientene hadde 11q-delesjon, 6 % av pasientene hadde 17p-delesjon / tumorprotein p53 (TP53)-mutasjon og 44 % av pasientene hadde umutert variabel region av tung kjede i immunoglobuliner (*immunoglobulin heavy chain variable region*, IGHV).

Progresjonsfri overlevelse (*Progression Free Survival*, PFS) vurdert av IRC i henhold til IWCLL (*International Workshop on CLL*)-kriteriene, indikerte en 84 % statistisk signifikant reduksjon i risiko for død eller progresjon i IMBRUVICA-gruppen. Effekteresultater for studie PCYC-1115-CA er vist i tabell 4, og Kaplan-Meier-kurver for henholdsvis PFS og OS er vist i figur 2 og 3.

Det var en statistisk signifikant vedvarende bedring i trombocytter eller hemoglobin i ITT-populasjonen i favør av ibrutinib i forhold til klorambucil. Hos pasienter med cytopenier ved baseline var vedvarende hematologisk bedring: trombocytter 77,1 % mot 42,9 %, hemoglobin 84,3 % mot 45,5 % for henholdsvis ibrutinib og klorambucil.

Tabell 4: Effekteresultater i studie PCYC-1115-CA

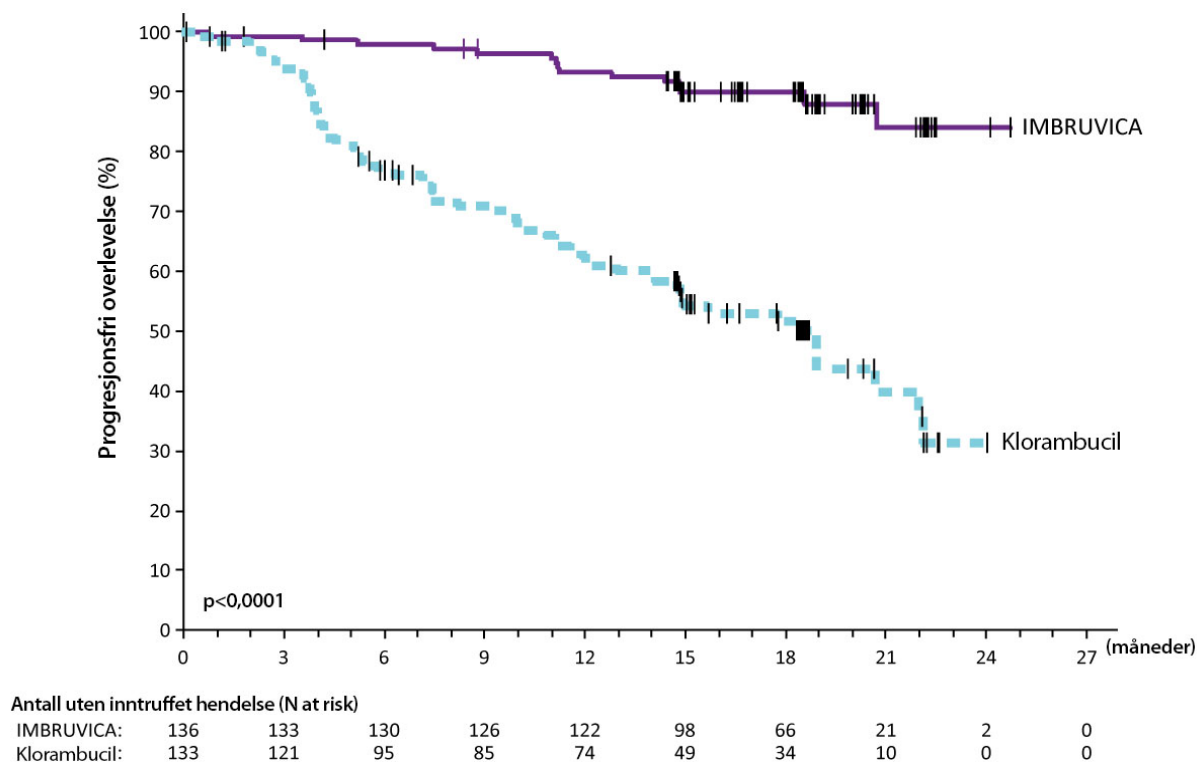
Endepunkt	IMBRUVICA n = 136	Klorambucil n = 133
PFS^a		
Antall hendelser (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95 % KI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR^a (CR +PR)	82,4 %	35,3 %
p-verdi	< 0,0001	
OS^b		
Antall dødsfall (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95 % KI)	0,163 (0,048; 0,558)	

KI = konfidensintervall, HR = hasard ratio, CR = komplett respons, ORR = totalrespons, OS = totaloverlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, PR = delvis respons

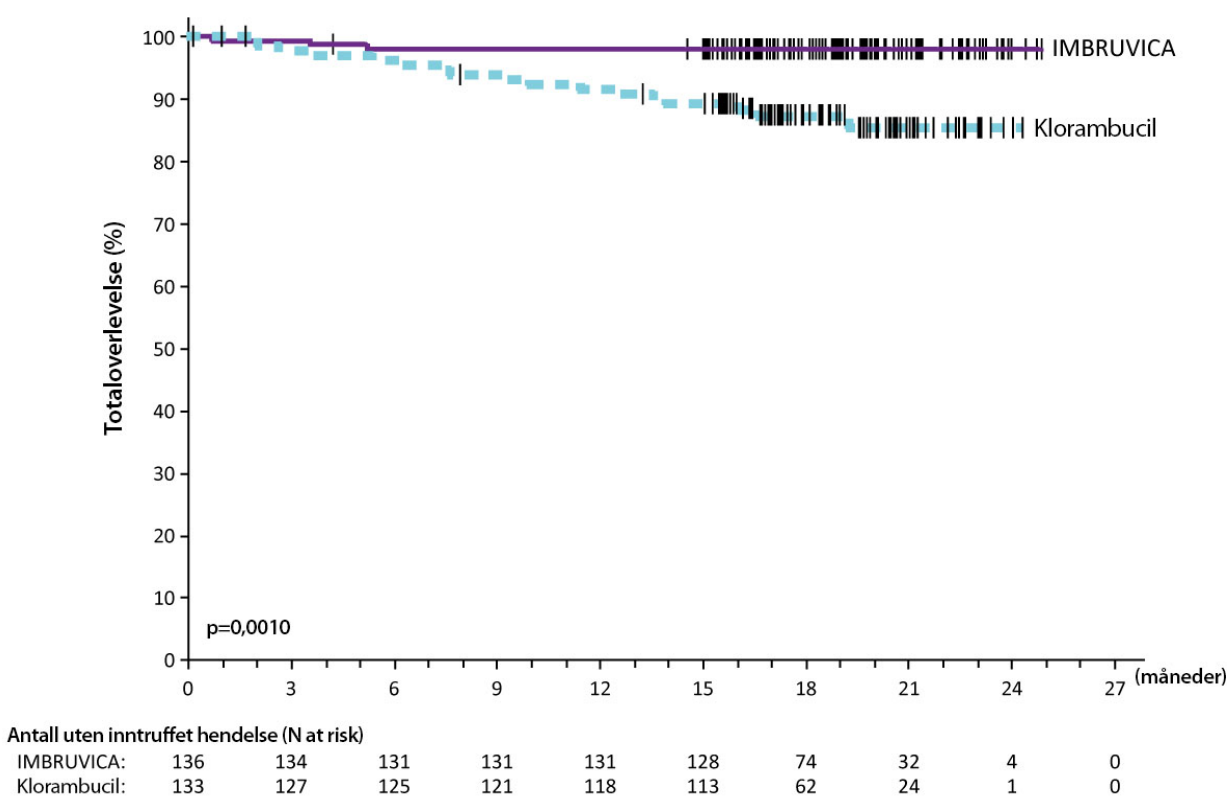
^a IRC-evaluert, median oppfølgingstid 18,4 måneder.

^b Median OS ikke nådd i begge grupper. $p < 0,005$ for OS.

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



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



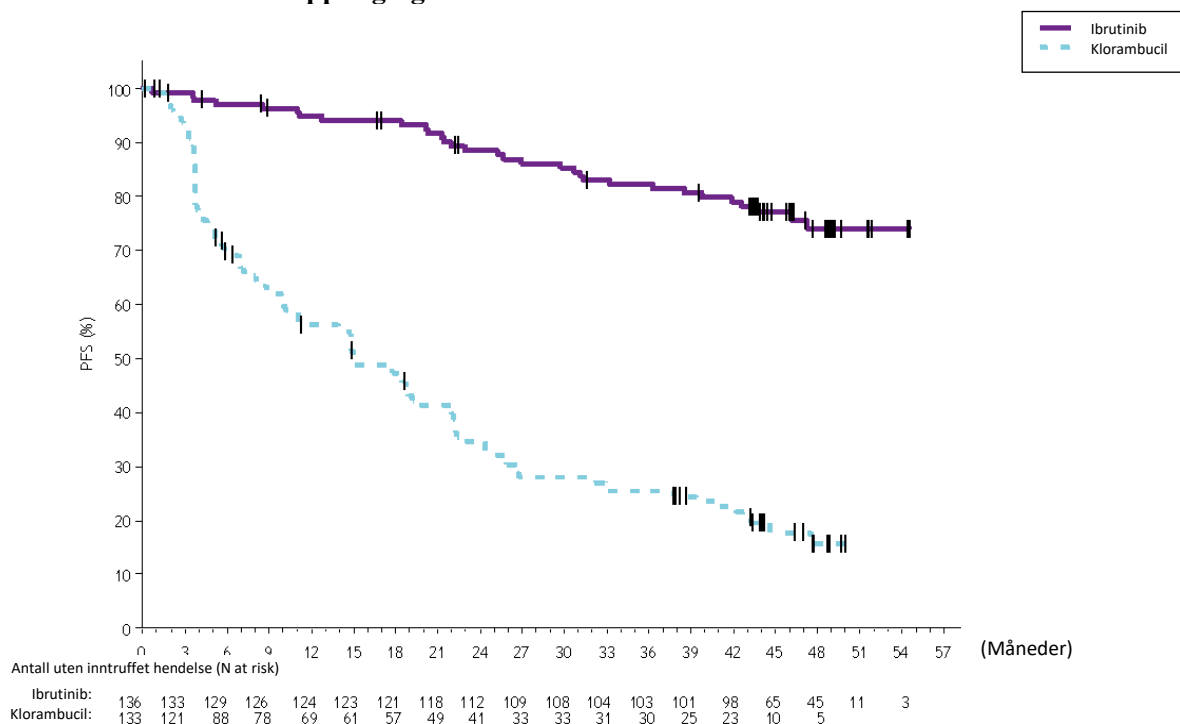
48 måneders oppfølging

Ved en median oppfølgingstid på 48 måneder i studie PCYC-1115-CA og forlengelsesstudien, ble det observert en 86 % reduksjon i risiko for død eller progresjon vurdert av utprøver hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Median PFS vurdert av utprøver var ikke nådd i IMBRUVICA-gruppen og var 15 måneder [95 % KI (10,22, 19,35)] i klorambucilgruppen (HR = 0,14 [95 % KI (0,09, 0,21)]).

Fireårsestimert for PFS var henholdsvis 73,9 % i IMBRUVICA-gruppen og 15,5 % i klorambucilgruppen. Den oppdaterte Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 4. ORR vurdert av utprøver var 91,2 % i IMBRUVICA-gruppen og 36,8 % i klorambucilgruppen. CR i henhold til IWCLL-kriteriene var 16,2 % i IMBRUVICA-gruppen og 3,0 % i klorambucilgruppen. Ved tidspunktet for langtidsoppfølging hadde totalt 73 forsøkspersoner (54,9 %) opprinnelig randomisert til klorambucilgruppen byttet over til ibrutinibbehandling. Kaplan-Meier grenseestimat for OS ved 48 måneder var 85,5 % i IMBRUVICA-gruppen.

Behandlingseffekten av ibrutinib i studie PCYC-1115-CA var lik hos alle høyrisikopasienter med 17p-delesjon / TP53-mutasjon, 11q-delesjon og/eller umutert IGHV.

Figur 4: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie PCYC-1115-CA ved 48 måneders oppfølging



Kombinasjonsbehandling

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL/SLL ble ytterligere evaluert i en randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie (PCYC-1130-CA) med IMBRUVICA i kombinasjon med obinutuzumab sammenlignet med klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Studien inkluderte pasienter som var 65 år eller eldre eller < 65 år med samtidige medisinske tilstander, nedsatt nyrefunksjon målt som kreatininclearance < 70 ml/minutt eller 17p-delesjon / TP53-mutasjon. Pasienter (n = 229) ble randomisert 1:1 til å få enten 420 mg IMBRUVICA daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller klorambucil i en dose på 0,5 mg/kg på dag 1 og 15 av hver 28 dagers syklus i 6 sykluser. I begge grupper fikk pasientene 1 000 mg obinutuzumab på dag 1, 8 og 15 i første syklus, etterfulgt av behandling første dag i 5 påfølgende sykluser (totalt 6 sykluser, hver på 28 dager). Første dose av obinutuzumab ble fordelt mellom dag 1 (100 mg) og dag 2 (900 mg).

Median alder var 71 år (40 til 87 år), 64 % var menn og 96 % var kaukasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 (48 %) eller 1-2 (52 %) ved baseline. Ved baseline hadde 52 % av pasientene avansert klinisk stadium (Rai-stadium III eller IV), 32 % av pasientene hadde utbredt sykdom (≥ 5 cm), 44 % hadde anemi, 22 % hadde trombocytopeni, 28 % hadde CrCL < 60 ml/minutt, og median CIRS-G (*Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics*) var 4 (0 til 12). Ved baseline hadde 65 % av pasientene KLL/SLL med høyrisikofaktorer (17p-delesjon / TP53-mutasjon [18 %], 11q-delesjon [15 %] eller umutert IGHV [54 %]).

Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av IRC i henhold til IWCLL-kriteriene, indikerte en 77 % statistisk signifikant reduksjon i risiko for død eller progresjon i IMBRUVICA-gruppen. Ved en median oppfølgingstid i studien på 31 måneder var median PFS ikke nådd i gruppen med IMBRUVICA + obinutuzumab og 19 måneder i gruppen med klorambucil + obinutuzumab. Effekteresultater for studie PCYC-1130-CA er vist i tabell 5 og Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 5.

Tabell 5: Effekteresultater i studie PCYC-1130-CA

Endepunkt	IMBRUVICA + obinutuzumab N = 113	Klorambucil + obinutuzumab N = 116
Progresjonsfri overlevelse^a		
Antall hendelser (%)	24 (21,2)	74 (63,8)
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	19,0 (15,1, 22,1)
HR (95 % KI)	0,23 (0,15, 0,37)	
Totalrespons^a (%)	88,5	73,3
CR ^b	19,5	7,8
PR ^c	69,0	65,5

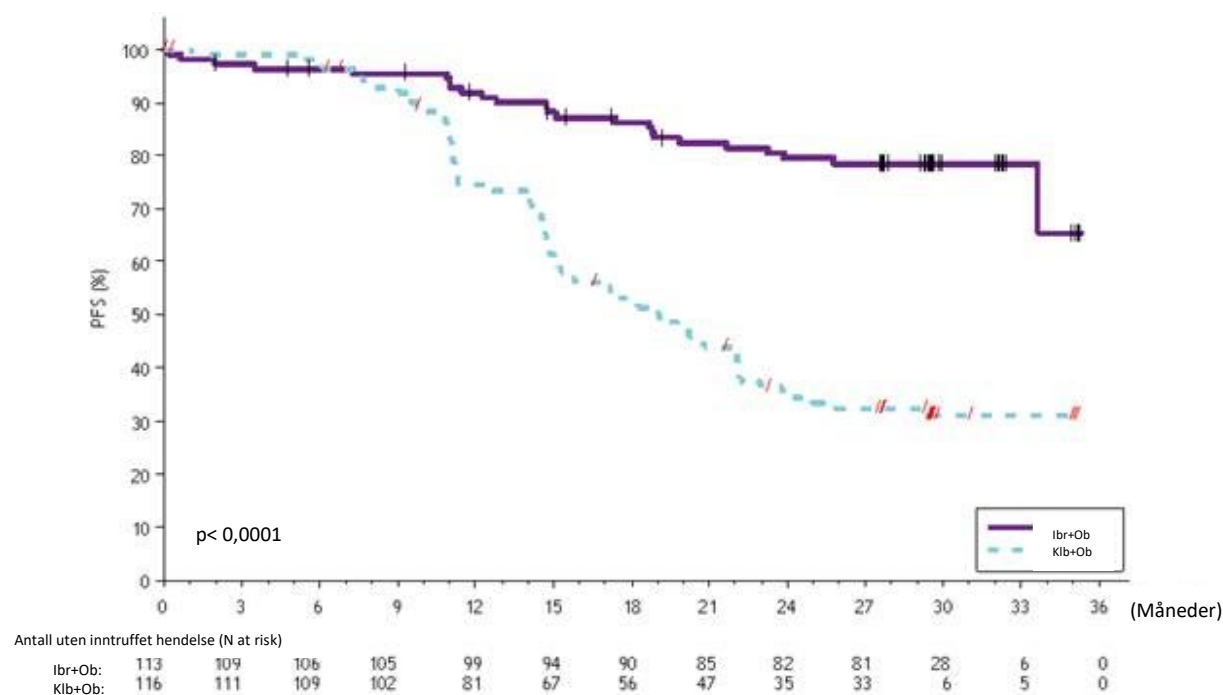
KI = konfidensintervall, HR = hasard ratio, CR = komplett respons, PR = delvis respons.

^a IRC-evaluert.

^b Omfatter 1 pasient i gruppen med IMBRUVICA + obinutuzumab med komplett respons med ufullstendig benmargsrestituering (CRi).

^c PR = PR + nPR.

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



Behandlingseffekten av ibrutinib var lik i hele høyrisikopopulasjonen med KLL/SLL (17p-delesjon / TP53-mutasjon, 11q-delesjon eller umutert IGHV), med en PFS HR på 0,15 [95 % KI (0,09, 0,27)], som vist i tabell 6. Toårsestimatene for PFS for høyrisikopopulasjonen med KLL/SLL var henholdsvis 78,8 % [95 % KI (67,3, 86,7)] og 15,5 % [95 % KI (8,1, 25,2)] i gruppene med IMBRUVICA + obinutuzumab og klorambucil + obinutuzumab.

Tabell 6: Undergruppeanalyse av PFS (studie PCYC-1130-CA)

	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle individer	229	0,231	0,145, 0,367
Høyrisiko (del17p/TP53/del11q/umutert IGHV)			
Ja	148	0,154	0,087, 0,270
Nei	81	0,521	0,221, 1,231
Del17p/TP53			
Ja	41	0,109	0,031, 0,380
Nei	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
Umutert IGHV			
Ja	123	0,150	0,084, 0,269
Nei	91	0,300	0,120, 0,749
Alder			
< 65	46	0,293	0,122, 0,705
≥ 65	183	0,215	0,125, 0,372
Utbredt sykdom			
< 5 cm	154	0,289	0,161, 0,521
≥ 5 cm	74	0,184	0,085, 0,398
Rai-stadium			
0/I/II	110	0,221	0,115, 0,424
III/IV	119	0,246	0,127, 0,477
ECOG per CRF			
0	110	0,226	0,110, 0,464
1-2	119	0,239	0,130, 0,438

Hasard ratio basert på ikke-stratifisert analyse

Infusjonsrelaterte reaksjoner av alle grader ble observert hos 25 % av pasientene behandlet med IMBRUVICA + obinutuzumab og 58 % av pasientene behandlet med klorambucil + obinutuzumab. Infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller høyere eller alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner ble observert hos 3 % av pasientene behandlet med IMBRUVICA + obinutuzumab og 9 % av pasientene behandlet med klorambucil + obinutuzumab.

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL eller SLL ble ytterligere evaluert i en randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie (E1912) av IMBRUVICA i kombinasjon med rituksimab (IR) mot standard kjemoimmunterapi med fludarabin, cyklofosfamid og rituksimab (FCR). Studien inkluderte tidligere ubehandlede pasienter med KLL eller SLL som var 70 år eller yngre. Pasienter med 17p-delesjon ble ekskludert fra studien. Pasienter (n = 529) ble randomisert 2:1 til å få enten IR eller FCR. IMBRUVICA ble gitt i en dose på 420 mg daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Fludarabin ble gitt i en dose på 25 mg/m² og cyklofosfamid ble gitt i en dose på 250 mg/m², begge på dag 1, 2 og 3 i syklus 1-6. Rituksimab ble startet i syklus 2 for IR-gruppen og i syklus 1 for FCR-gruppen, og ble gitt i en dose på 50 mg/m² på dag 1 i første syklus, 325 mg/m² på dag 2 i første syklus og 500 mg/m² på dag 1 i 5 påfølgende sykluser, i totalt 6 sykluser. Hver syklus var 28 dager.

Median alder var 58 år (28 til 70 år), 67 % var menn og 90 % var kaukasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 (98 %) eller 2 (2 %). Ved baseline hadde 43 % av pasientene Rai-stadium III eller IV, og 59 % av pasientene hadde KLL/SLL med høyrisikofaktorer (TP53-mutasjon [6 %], 11q-delesjon [22 %] eller umutert IGHV [53 %]).

Ved en median oppfølgingstid i studien på 37 måneder, er effektresultater for E1912 vist i tabell 7. Kaplan-Meier-kurver for PFS, vurdert i henhold til IWCLL-kriteriene, og OS er vist i henholdsvis figur 6 og 7.

Tabell 7: Effektresultater i studie E1912

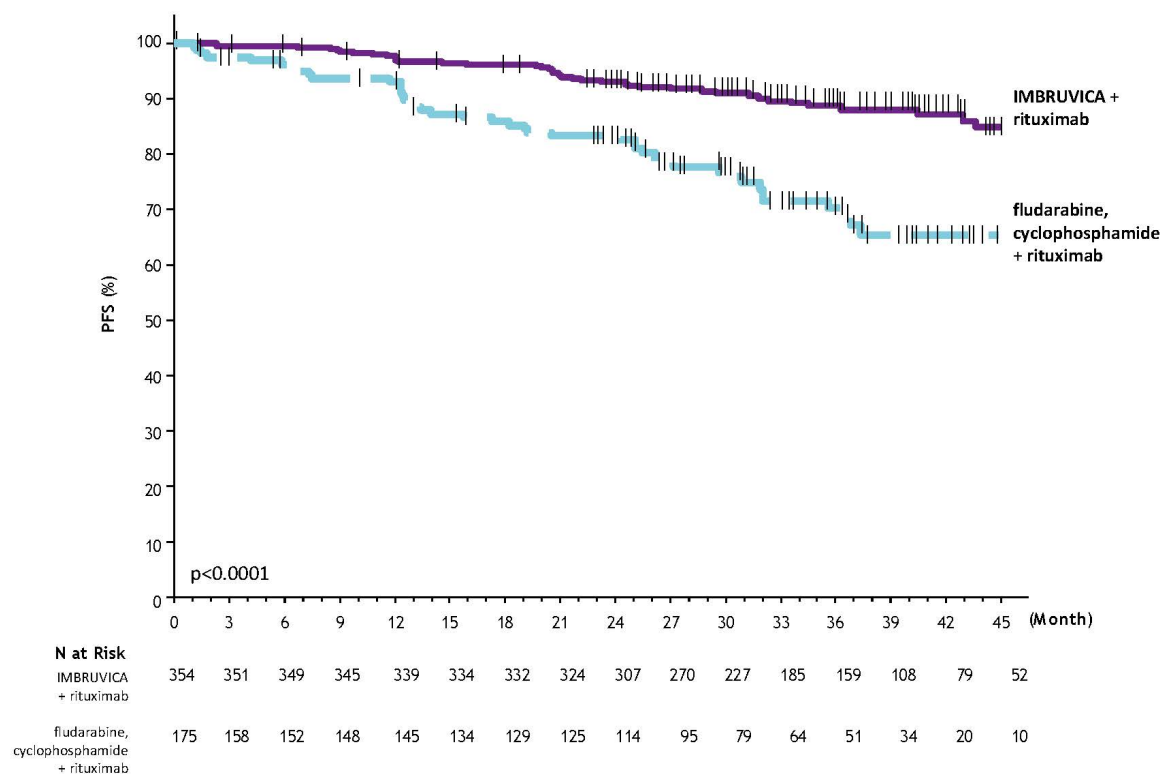
Endepunkt	Ibrutinib+rituksimab (IR) N = 354	Fludarabin, cyklofosfamid og rituksimab (FCR) N = 175
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser (%)	41 (12)	44 (25)
Sykdomsprogresjon	39	38
Hendelser med dødsfall	2	6
Median (95 % KI), måneder	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95 % KI)	0,34 (0,22, 0,52)	
p-verdi ^a	< 0,0001	
Totaloverlevelse		
Antall dødsfall (%)	4 (1)	10 (6)
HR (95 % KI)	0,17 (0,05, 0,54)	
p-verdi ^a	0,0007	
Totalrespons^b (%)	96,9	85,7

^a p-verdi er fra ustratifisert log-rank-test.

^b Utprøverevaluert.

HR = hasard ratio; NE = kan ikke anslås

Figur 6: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie E1912



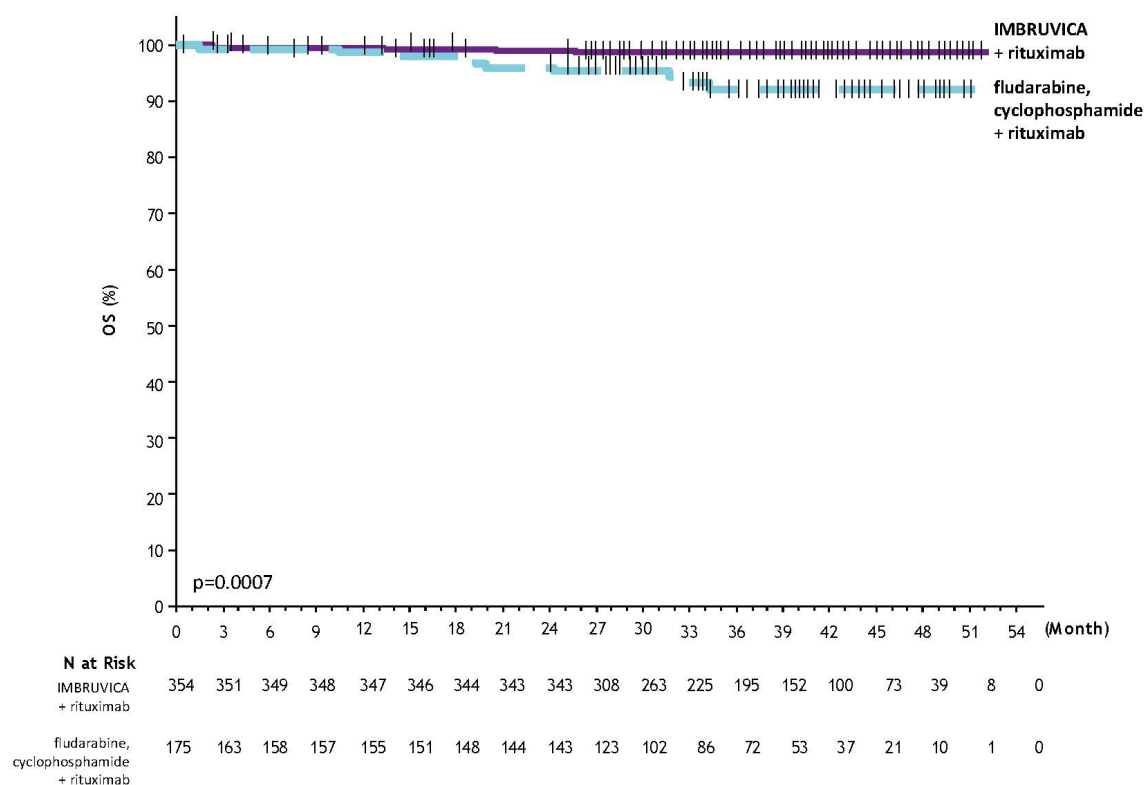
Behandlingseffekten av ibrutinib var lik i hele høyrisikopopulasjonen med KLL/SLL (TP53-mutasjon, 11q-delesjon eller umutert IGHV), med en PFS HR på 0,23 [95 % KI (0,13, 0,40)], $p < 0,0001$, som vist i tabell 8. Treårsestimatene for PFS for høyrisikopopulasjonen med KLL/SLL var henholdsvis 90,4 % [95 % KI (85,4, 93,7)] og 60,3 % [95 % KI (46,2, 71,8)] i IR- og FCR-gruppene.

Tabell 8: Undergruppeanalyse av PFS (studie E1912)

	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle individer	529	0,340	0,222, 0,522
Høyrisiko (TP53/del11q/umutert IGHV)			
Ja	313	0,231	0,132, 0,404
Nei	216	0,568	0,292, 1,105
Del11q			
Ja	117	0,199	0,088, 0,453
Nei	410	0,433	0,260, 0,722
Umutert IGHV			
Ja	281	0,233	0,129, 0,421
Nei	112	0,741	0,276, 1,993
Utbredt sykdom			
< 5 cm	316	0,393	0,217, 0,711
≥ 5 cm	194	0,257	0,134, 0,494
Rai-stadium			
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

Hasard ratio basert på ikke-stratifisert analyse

Figur 7: Kaplan-Meier-kurve for OS (ITT-populasjon) i studie E1912



Kombinasjonsbehandling med fast varighet

Sikkerhet og effekt av behandling med fast varighet med IMBRUVICA i kombinasjon med venetoklaks sammenlignet med klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL ble evaluert i en randomisert, åpen fase 3-studie (CLL3011). Studien inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet KLL som var 65 år eller eldre, og voksne pasienter < 65 år med CIRS-score > 6 eller CrCL ≥ 30 til < 70 ml/minutt. Pasienter med 17p-delesjon eller kjent TP53-mutasjon ble ekskludert. Pasienter (n = 211) ble randomisert 1:1 til å få enten IMBRUVICA i

kombinasjon med venetoklaks, eller klorambucil i kombinasjon med obinutuzumab. Pasienter i gruppen med IMBRUVICA pluss venetoklaks fikk IMBRUVICA monoterapi i 3 sykluser etterfulgt av IMBRUVICA i kombinasjon med venetoklaks i 12 sykluser (inkludert 5 ukers dosetitrering). Hver syklus var 28 dager. IMBRUVICA ble gitt i en dose på 420 mg daglig. Venetoklaks ble gitt daglig, først 20 mg i 1 uke, etterfulgt av 1 uke på hvert av dosenivåene 50 mg, 100 mg og 200 mg, og deretter den anbefalte døgndosen på 400 mg. Pasienter randomisert til gruppen med klorambucil pluss obinutuzumab fikk behandling i 6 sykluser. Obinutuzumab ble gitt i en dose på 1 000 mg på dag 1, 8 og 15 i syklus 1. I syklus 2 til 6 ble 1 000 mg obinutuzumab gitt på dag 1. Klorambucil ble gitt i en dose på 0,5 mg/kg kroppsvekt på dag 1 og 15 i syklus 1 til 6. Pasienter med bekreftet progresjon i henhold til IWCLL-kriteriene, etter fullføring av ett av regimene med fast varighet kunne behandles med IMBRUVICA monoterapi.

Median alder var 71 år (47 til 93 år), 58 % var menn og 96 % var kaukasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 (35 %), 1 (53 %) eller 2 (12 %) ved baseline. Ved baseline hadde 18 % av pasientene med KLL 11q-delesjon og 52 % hadde umutert IGHV.

Ved vurdering av risiko for tumorlysesyndrom ved baseline hadde 25 % av pasientene stor svulstmasse. Etter 3 sykluser med IMBRUVICA monoterapi som innledende behandling hadde 2 % av pasientene stor svulstmasse. Stor svulstmasse ble definert som enhver lymfeknute ≥ 10 cm, eller enhver lymfeknute ≥ 5 cm og absolutt lymfocytall $\geq 25 \times 10^9/l$.

Ved en median oppfølgingstid i studien på 28 måneder, er effektresultater for studie CLL3011 vurdert av en IRC i henhold til IWCLL-kriteriene, vist i tabell 9, Kaplan-Meier-kurve for PFS er vist i figur 8 og negativitetsrater for minimal restsykdom (MRD, *minimal residual disease*) er vist i tabell 10.

Tabell 9: Effektresultater i studie CLL3011

Endepunkt ^a	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105
Progresjonsfri overlevelse		
Antall hendelser (%)	22 (20,8)	67 (63,8)
Median (95 % KI), måneder	NE (31,2, NE)	21,0 (16,6, 24,7)
HR (95 % KI)	0,22 (0,13, 0,36)	
P-verdi ^b	< 0,0001	
Komplett respons (%)^c	38,7	11,4
95 % KI	(29,4, 48,0)	(5,3, 17,5)
P-verdi ^d	< 0,0001	
Totalrespons (%)^e	86,8	84,8
95 % KI	(80,3, 93,2)	(77,9, 91,6)

^a Basert på IRC-vurdering

^b P-verdi er fra stratifisert log-rank-test

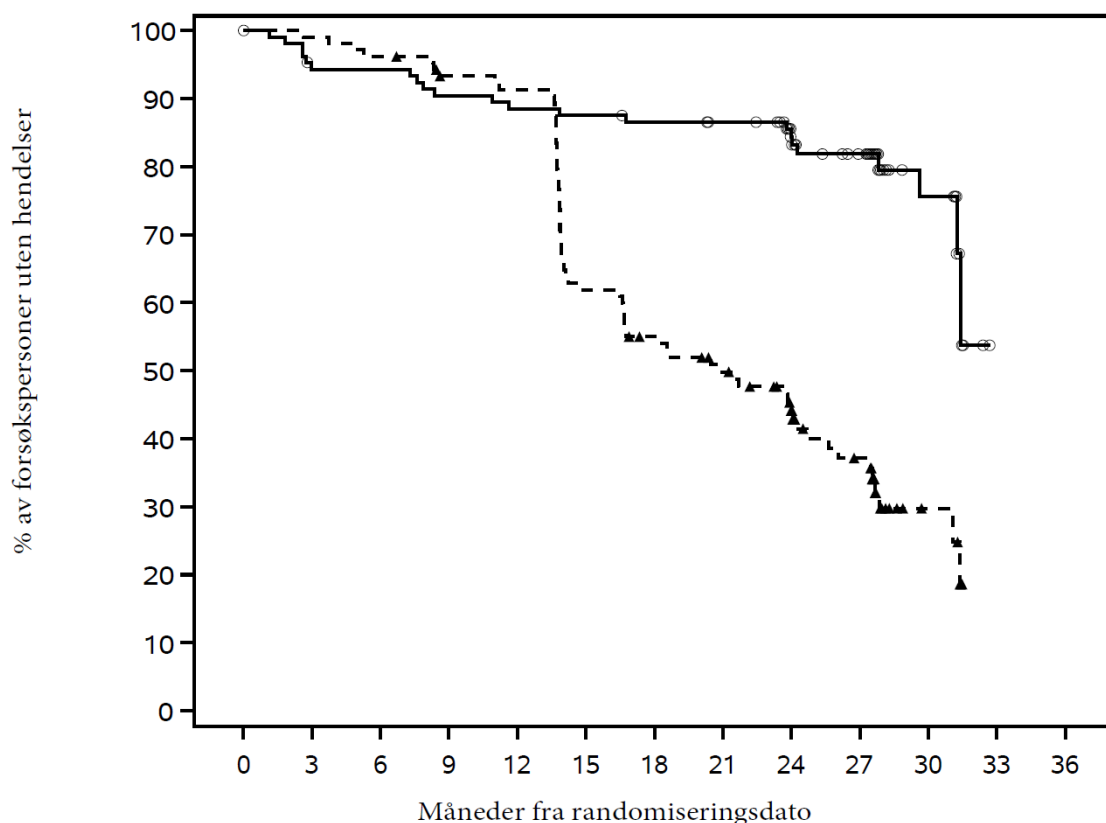
^c Omfatter 3 pasienter i gruppen med IMBRUVICA + venetoklaks med komplett respons med ufullstendig benmargsrestituering (CRi)

^d P-verdi er fra Cochran-Mantel-Haenszel kjiqvadrattest

^e Totalrespons = CR + CRi + nPR + PR

CR = komplett respons, CRi = komplett respons med ufullstendig benmargsrestituering, HR = hasard ratio, NE = kan ikke evalueres, nPR = nodulær delvis respons, PR = delvis respons

Figur 8: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse (ITT-populasjon) hos pasienter med KLL i studie CLL3011



Behandlingseffekten av IMBRUVICA pluss venetoklaks var lik i hele høyrisikopopulasjonen med KLL (TP53-mutasjon, 11q-delesjon eller umutert IGHV), med en PFS HR på 0,23 [95 % KI (0,13, 0,41)].

Data for totaloverlevelse var ikke modne. Ved en median oppfølgingstid på 28 måneder var det ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene, med totalt 23 dødsfall: 11 (10,4 %) i gruppen med IMBRUVICA pluss venetoklaks og 12 (11,4 %) i gruppen med klorambucil pluss obinutuzumab, med en OS HR på 1,048 [95 % KI (0,454, 2,419)]. Etter ytterligere 6 måneders oppfølging ble det rapportert 11 (10,4 %) og 16 (15,2 %) dødsfall i gruppene med henholdsvis IMBRUVICA pluss venetoklaks og klorambucil pluss obinutuzumab, med OS HR estimert til 0,760 [95 % KI (0,352, 1,642)].

Tabell 10: Negativitetsrater for minimal restsykdom i studie CLL3011

	NGS-analyse ^a		Flowcytometri ^b	
	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105	IMBRUVICA + venetoklaks N = 106	Klorambucil + obinutuzumab N = 105
MRD-negativitetsrate				
Benmarg, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95 % KI	(46,2, 65,1)	(13,2, 28,7)	(59,0, 76,8)	(14,8, 30,9)
P-verdi	< 0,0001			
Perifert blod, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)

95 % KI	(50,1, 68,8)	(30,6, 49,4)	(72,6, 87,8)	(37,1, 56,2)
MRD-negativitetsrate tre måneder etter fullført behandling				
Benmarg, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95 % KI	(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 % KI	(45,2, 64,2)	(29,7, 48,4)	(52,0, 70,6)	(31,5, 50,4)

P-verdier er fra Cochran-Mantel-Haenszel kjikvadrattest. P-verdi for MRD-negativitetsrate i benmarg ved NGS var den primære MRD-analysen.

^a Basert på en grenseverdi på 10^{-4} ved bruk av en nestegenerasjons sekvenseringsanalyse (clonoSEQ)

^b MRD ble evaluert ved flowcytometri i perifert blod eller benmarg ved et sentrallaboratorium. Definisjonen på negativ status var < 1 KLL-celle per 10 000 leukocytter ($< 1 \times 10^4$).

KI = konfidensintervall, NGS = nestegenerasjonssekvensering

Tolv måneder etter fullført behandling var MRD-negativitetsrater i perifert blod 49,1 % (52/106) ved NGS-analyse og 54,7 % (58/106) ved flowcytometri hos pasienter behandlet med IMBRUVICA pluss venetoklaks, og 12,4 % (13/105) ved NGS-analyse og 16,2 % (17/105) ved flowcytometri ved tilsvarende tidspunkt hos pasienter behandlet med klorambucil pluss obinutuzumab.

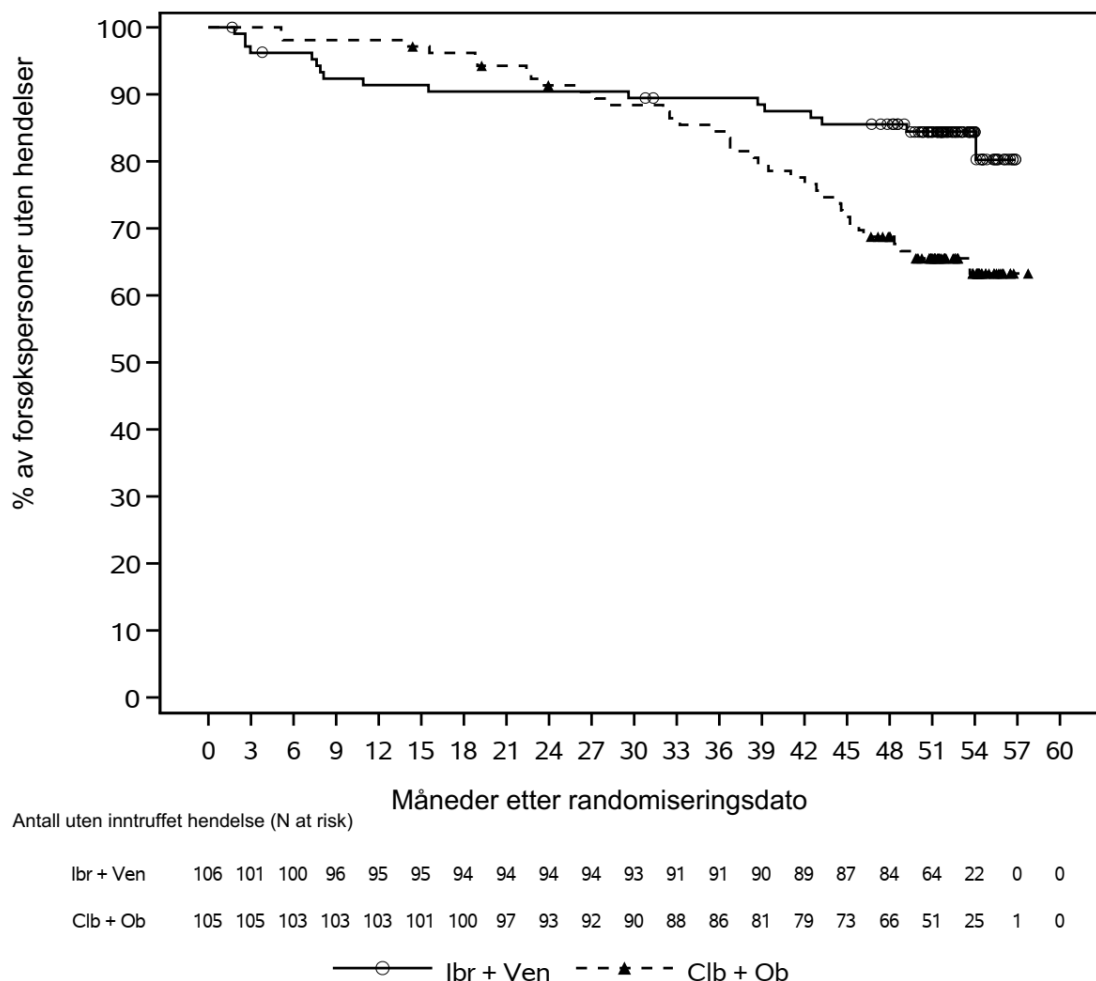
TLS ble rapportert hos 6 pasienter behandlet med klorambucil pluss obinutuzumab, og ingen TLS ble rapportert med IMBRUVICA i kombinasjon med venetoklaks.

Total oppfølgingstid på 58 måneder (median 52 måneder)

Ved en total oppfølgingstid på 58 måneder (median oppfølgingstid i studien på 52 måneder) i studie CLL3011, ble det observert en 77 % reduksjon i risiko for død eller progresjon vurdert av utprøver hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Hasard ratio for totaloverlevelse var 0,458 [95 % KI (0,257, 0,818), nominell $p = 0,0068$, ikke kontrollert for type 1-feil]. Det var 17 (16,0 %) dødsfall i gruppen behandlet med IMBRUVICA pluss venetoklaks og 36 (34,3 %) i gruppen behandlet med klorambucil pluss obinutuzumab. Median tid til neste behandling ble ikke nådd i noen av gruppene (HR = 0,164; 95 % KI: 0,081, 0,330), da 9,4 % av forsøkspersonene i gruppen som fikk IMBRUVICA pluss venetoklaks og 41,0 % av forsøkspersonene i gruppen som fikk klorambucil pluss obinutuzumab hadde startet påfølgende kreftbehandling.

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

Figur 9: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (ITT-populasjon) hos pasienter med KLL/SLL i studie CLL3011 med 58 måneders oppfølging



Sikkerhet og effekt av behandling med fast varighet med IMBRUVICA i kombinasjon med venetoklaks hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL ble ytterligere evaluert i en kohort av fase 2-, multisenter, 2-kohortstudien (PCYC-1142-CA). Studien inkluderte tidligere ubehandlede pasienter med KLL som var 70 år eller yngre. Studien inkluderte 323 pasienter, hvorav 159 pasienter ble tildelt behandling med fast varighet bestående av 3 sykluser med IMBRUVICA monoterapi etterfulgt av IMBRUVICA i kombinasjon med venetoklaks i 12 sykluser (inkludert 5 ukers dosetitrering). Hver syklus var 28 dager. IMBRUVICA ble gitt i en dose på 420 mg daglig. Venetoklaks ble gitt daglig, først 20 mg i 1 uke, etterfulgt av 1 uke på hvert av dosnivåene 50 mg, 100 mg og 200 mg, og deretter den anbefalte døgndosen på 400 mg. Pasienter med bekreftet progresjon i henhold til IWCLL-kriteriene, etter fullføring av regimet med fast varighet kunne behandles på nytt med IMBRUVICA monoterapi.

Median alder var 60 år (33 til 71 år), 67 % var menn og 92 % var kaukasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 (69 %) eller 1 (31 %) ved baseline. Ved baseline hadde 13 % av pasientene 17p-delesjon, 18 % hadde 11q-delesjon, 17 % hadde 17p-delesjon / TP53-mutasjon, 56 % hadde umutert IGHV og 19 % hadde kompleks karyotype. Ved vurdering av risiko for tumorlysesyndrom ved baseline hadde 21 % av pasientene stor svulstmasse.

Etter 3 sykluser med IMBRUVICA monoterapi som innledende behandling hadde 1 % av pasientene stor svulstmasse. Stor svulstmasse ble definert som enhver lymfeknute ≥ 10 cm, eller enhver lymfeknute ≥ 5 cm og absolutt lymfocytall $\geq 25 \times 10^9/l$.

Ved en median oppfølgingstid i studien på 28 måneder, er effektresultater for PCYC-1142-CA vurdert av en IRC i henhold til IWCLL-kriteriene, vist i tabell 11, og negativitetsrater for minimal restsykdom (MRD) er vist i tabell 12.

Tabell 11: Effektresultater i studie PCYC 1142-CA (kohort med fast varighet)

Endepunkt ^a	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Uten 17p-delesjon (N = 136)	Alle (N = 159)
Totalrespons, n (%)^b	130 (95,6)	153 (96,2)
95 % KI (%)	(92,1, 99,0)	(93,3, 99,2)
Komplett respons, n (%)^c	83 (61,0)	95 (59,7)
95 % KI (%)	(52,8, 69,2)	(52,1, 67,4)
Median varighet av CR, måneder (spredning) ^d	NE (0,03+, 24,9+)	NE (0,03+, 24,9+)

^a Basert på IRC-vurdering

^b Totalrespons = CR + CRi + nPR + PR

^c Omfatter 3 pasienter med komplett respons med ufullstendig benmargsrestituering (CRi)

^d Et "+"-tegn indikerer en utelatt observasjon

CR = komplett respons, CRi = komplett respons med ufullstendig benmargsrestituering, nPR = nodulær delvis respons, PR = delvis respons, NE = kan ikke evalueres

Tabell 12: Negativitetsrater for minimal restsykdom i studie PCYC 1142-CA (kohort med fast varighet)

Endepunkt	IMBRUVICA + venetoklaks	
	Uten 17p-delesjon (N = 136)	Alle (N = 159)
MRD-negativitetsrate		
Benmarg, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95 % KI	(53,6, 69,9)	(52,1, 67,4)
Perifert blod, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95 % KI	(69,3, 83,6)	(70,2, 83,3)
MRD-negativitetsrate tre måneder etter fullført behandling		
Benmarg, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95 % KI	(46,0, 62,8)	(44,4, 60,0)
Perifert blod, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95 % KI	(49,0, 65,7)	(48,9, 64,3)

MRD ble evaluert ved flowcytometri i perifert blod eller benmarg ved et sentrallaboratorium. Definisjonen på negativ status var < 1 KLL-celle per 10 000 leukocytter (< 1 × 10⁴).

KI = konfidensintervall

Hos pasienter med 17p-delesjon / TP53-mutasjon (n = 27) i PCYC-1142-CA var totalresponsraten basert på IRC-vurdering 96,3 %, komplett responsrate var 55,6 % og median varighet av komplett respons ble ikke nådd (4,3 til 22,6 måneder). Tre måneder etter fullført behandling var MRD-negativitetsraten i benmarg og perifert blod henholdsvis 40,7 % og 59,3 % hos pasienter med 17p-delesjon / TP53-mutasjon.

Ingen TLS ble rapportert hos pasienter behandlet med IMBRUVICA i kombinasjon med venetoklaks.

Pasienter med KLL som hadde fått minst én tidligere behandling

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter med KLL ble vist i en ikke-kontrollert studie og en randomisert, kontrollert studie. Den åpne multisenterstudien (PCYC-1102-CA) inkluderte 51 pasienter med residiverende eller refraktær KLL, som fikk 420 mg én gang daglig. IMBRUVICA ble gitt frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Median alder var 68 år (37 til 82 år), median tid fra diagnosetidspunkt var 80 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 4 (1 til 12 behandlinger), inkludert 92,2 % med tidligere nukleosidanalogs, 98,0 % med tidligere rituksimab, 86,3 % med tidligere alkyleringsmiddel, 39,2 % med tidligere bendamustin og 19,6 % med tidligere

ofatumumab. Ved baseline hadde 39,2 % av pasientene Rai-stadium IV, 45,1 % hadde utbredt sykdom (≥ 5 cm), 35,3 % hadde 17p-delesjon og 31,4 % hadde 11q-delesjon.

ORR ble vurdert i henhold til IWCLL-kriteriene fra 2008 av utprøvere og IRC. Etter en median oppfølgingstid på 16,4 måneder var ORR ved IRC hos de 51 pasientene med residiverende eller refraktær sykdom 64,7 % (95 % KI: 50,1 %; 77,6 %), alle PR. ORR inkludert PR med lymfocytose var 70,6 %. Median tid til respons var 1,9 måneder. DOR varierte fra 3,9 til 24,2+ måneder. Median DOR ble ikke nådd.

En randomisert, multisenter, åpen fase 3-studie hvor IMBRUVICA ble sammenlignet med ofatumumab (PCYC-1112-CA), ble utført hos pasienter med residiverende eller refraktær KLL. Pasientene ($n = 391$) ble randomisert 1:1 til å få 420 mg IMBRUVICA daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller inntil 12 doser (300/2 000 mg) ofatumumab. Femtisju pasienter randomisert til ofatumumab byttet etter progresjon over til IMBRUVICA. Median alder var 67 år (30 til 88 år), 68 % var menn og 90 % var kauasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline. Median tid fra diagnosetidspunkt var 91 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 13 behandlinger). Ved baseline hadde 58 % av pasientene minst én svulst ≥ 5 cm. Trettito prosent (32 %) av pasientene hadde 17p-delesjon (hvorav 50 % av pasientene hadde 17p-delesjon / TP53-mutasjon), 24 % hadde 11q-delesjon og 47 % av pasientene hadde umutert IGHV.

Progresjonsfri overlevelse (*Progression Free Survival*, PFS) vurdert av IRC i henhold til IWCLL-kriteriene indikerte en 78 % statistisk signifikant reduksjon i risiko for død eller progresjon hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Analyse av OS viste en 57 % statistisk signifikant reduksjon i risiko for død hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Effekterresultater for studie PCYC-1112-CA er vist i tabell 13.

Tabell 13: Effekterresultater hos pasienter med KLL (studie PCYC-1112-CA)

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

HR = hasard ratio, KI = konfidensintervall, ORR = totalrespons, OS = totaloverlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, PR = delvis respons

^a Median totaloverlevelse (OS) ikke nådd i begge grupper. $p < 0,005$ for OS.

^b Pasienter randomisert til ofatumumab ble utelatt ved oppstart med IMBRUVICA hvis aktuelt.

^c Følsomhetsanalyse hvor pasienter som byttet over fra ofatumumabgruppen ikke ble utelatt på dato for første dose av IMBRUVICA.

^d Per IRC. Gjentatte CT-scanninger påkrevd for å bekrefte respons.

^e Alle PR oppnådd, $p < 0,0001$ for ORR.

Median oppfølgingstid i studien = 9 måneder

Effekten var lik i alle undersøkte undergrupper, inkludert hos pasienter med og uten 17p-delesjon, en forhåndsdefinert stratifiseringsfaktor (tabell 14).

Tabell 14: Undergruppeanalyse av PFS (studie PCYC-1112-CA)

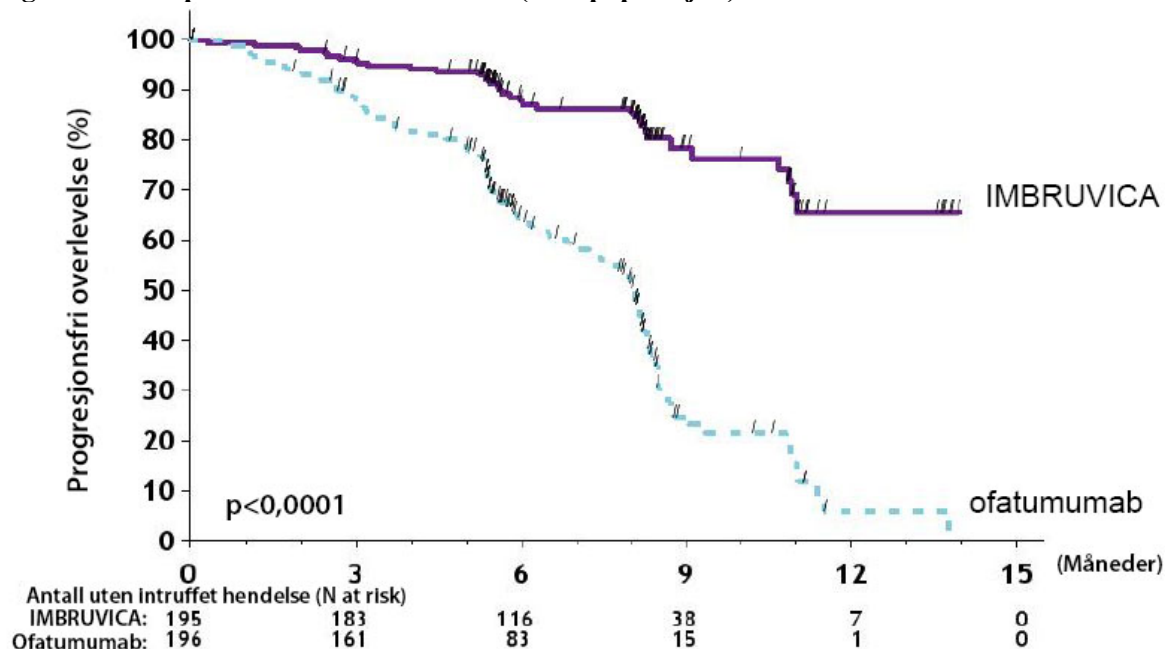
	N	Hasard ratio	95 % KI
Alle individer	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nei	264	0,194	(0,117; 0,323)

Refraktær sykdom overfor purinanalog			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nei	216	0,242	(0,145; 0,404)
Alder			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Antall tidligere behandlingslinjer			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Utbredt sykdom			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hasard ratio basert på ikke-stratifisert analyse

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

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

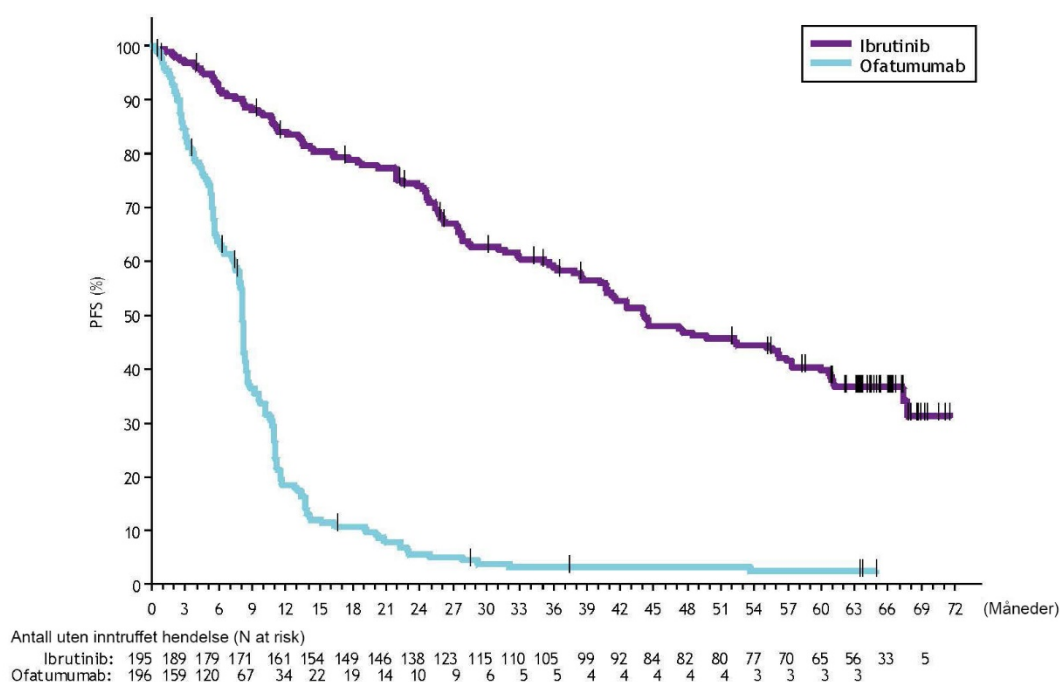


Endelig analyse etter 65 måneders oppfølging

Ved en median oppfølgingstid på 65 måneder i studie PCYC-1112-CA, ble det observert en 85 % reduksjon i risiko for død eller progresjon vurdert av utprøver hos pasientene i IMBRUVICA-gruppen. Median PFS vurdert av utprøver i henhold til IWCLL-kriteriene var henholdsvis 44,1 måneder [95 % KI (38,47; 56,18)] i IMBRUVICA-gruppen og 8,1 måneder [95 % KI (7,79; 8,25)] i ofatumumabgruppen, HR = 0,15 [95 % KI (0,11; 0,20)]. Den oppdaterte Kaplan-Meier-kurven for PFS er vist i figur 11. ORR vurdert av utprøver var 87,7 % i IMBRUVICA-gruppen og 22,4 % i ofatumumabgruppen. Ved tidspunktet for endelig analyse hadde 133 (67,9 %) av de 196 forsøkspersonene opprinnelig randomisert til ofatumumabbehandling byttet over til ibrutinibbehandling. Median PFS2 vurdert av utprøver (tid fra randomisering til PFS-hendelse etter første påfølgende antineoplastiske behandling) i henhold til IWCLL-kriteriene var henholdsvis 65,4 måneder [95 % KI (51,61; kan ikke anslås)] i IMBRUVICA-gruppen og 38,5 måneder [95 % KI (19,98; 47,24)] i ofatumumabgruppen, HR = 0,54 [95 % KI (0,41; 0,71)]. Median OS var 67,7 måneder [95 % KI (61,0; kan ikke anslås)] i IMBRUVICA-gruppen.

Behandlingseffekten av ibrutinib i studie PCYC-1112-CA var lik hos alle høyriskopasienter med 17p-delesjon / TP53-mutasjon, 11q-delesjon og/eller umutert IGHV.

Figur 11: Kaplan-Meier-kurve for PFS (ITT-populasjon) i studie PCYC-1112-CA ved endelig analyse etter 65 måneders oppfølging



Kombinasjonsbehandling

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA hos pasienter tidligere behandlet for KLL ble ytterligere evaluert i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet fase 3-studie med IMBRUVICA i kombinasjon med BR sammenlignet med placebo + BR (studie CLL3001). Pasienter (n = 578) ble randomisert 1:1 til å få enten 420 mg IMBRUVICA daglig eller placebo i kombinasjon med BR frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Alle pasientene fikk BR i maksimalt seks sykluser på 28 dager.

Bendamustin ble gitt som intravenøs infusjon med 70 mg/m² over 30 minutter på dag 2 og 3 i syklus 1, og på dag 1 og 2 i syklus 2 til 6. Rituximab ble gitt med en dose på 375 mg/m² på dag 1 i den første syklusen, og 500 mg/m² på dag 1 i syklus 2 til 6. Nitti (90) pasienter randomisert til placebo + BR byttet til IMBRUVICA etter progresjon bekreftet av IRC. Median alder var 64 år (31 til 86 år), 66 % var menn og 91 % var kaukasiere. Alle pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline. Median tid fra diagnosetidspunkt var 6 år, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 11 behandlinger). Ved baseline hadde 56 % av pasientene minst én svulst ≥ 5 cm, 26 % hadde 11q-delesjon.

Progresjonsfri overlevelse (PFS) ble vurdert av IRC i henhold til IWCLL-kriteriene. Effektergebnater for studie CLL3001 er vist i tabell 15.

Tabell 15: Effektergebnater hos pasienter med KLL (studie CLL3001)

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

KI = konfidensintervall, HR = hasard ratio, ORR = totalrespons, OS = totaloverlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse

^a IRC-evaluert.

^b IRC-evaluert, ORR (komplett respons, komplett respons med ufullstendig benmargsrestituering, nodal delvis respons, delvis respons).

^c Median totaloverlevelse (OS) ikke nådd i begge gruppene.

WM

Monoterapi

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA ved WM (IgM-produserende lymfoplasmacytisk lymfom) ble evaluert i en åpen multisenterstudie med én gruppe med 63 tidligere behandlede pasienter. Median alder var 63 år (44 til 86 år), 76 % var menn og 95 % var kaukasiere. Alle pasienter hadde ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline. Median tid fra diagnosetidspunkt var 74 måneder, og median antall tidligere behandlinger var 2 (1 til 11 behandlinger). Ved baseline var median serum IgM-verdi 35 g/l, og 60 % av pasientene hadde anemi (hemoglobin \leq 11 g/dl eller 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA ble gitt oralt som 420 mg én gang daglig frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det primære endepunktet i denne studien var utprøvers vurdering av ORR. ORR og DOR ble vurdert ved bruk av kriterier fra *the Third International Workshop of WM*. Respons på IMBRUVICA er vist i tabell 16.

Tabell 16: ORR og DOR hos pasienter med WM

	Totalt (N = 63)
ORR (%)	87,3
95 % KI (%)	(76,5, 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Median DOR måneder (spredning)	NR (0,03+, 18,8+)

KI = konfidensintervall, DOR = varighet av respons, NR = ikke nådd, MR = liten respons, PR = delvis respons,

VGPR = svært god delvis respons, ORR = MR+PR+VGPR

Median oppfølgingstid i studien = 14,8 måneder

Median tid til respons var 1,0 måned (0,7-13,4 måneder).

Effektresultater ble også vurdert av en IRC, og viste en ORR på 83 %, med 11 % VGPR-rate og 51 % PR-rate.

Kombinasjonsbehandling

Sikkerhet og effekt av IMBRUVICA ved WM ble ytterligere evaluert hos pasienter med behandlingsnaiv eller tidligere behandlet WM i en randomisert, multisenter, dobbeltblindet fase 3-studie med IMBRUVICA i kombinasjon med rituksimab sammenlignet med placebo i kombinasjon med rituksimab (PCYC-1127-CA). Pasienter (n = 150) ble randomisert 1:1 til å få enten 420 mg IMBRUVICA daglig eller placebo i kombinasjon med rituksimab frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Rituksimab ble gitt ukentlig i en dose på 375 mg/m² i 4 påfølgende uker (uke 1-4) etterfulgt av en ny kur med ukentlig rituksimab i 4 påfølgende uker (uke 17-20).

Median alder var 69 år (36 til 89 år), 66 % var menn og 79 % var kaukasiere. Nittitre prosent (93 %) av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline, og 7 % av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2 ved baseline. Førtifem prosent (45 %) av pasientene var behandlingsnaive, og 55 % av pasientene var tidligere behandlet. Median tid fra diagnosetidspunkt var 52,6 måneder (behandlingsnaive pasienter = 6,5 måneder og tidligere behandlede pasienter = 94,3 måneder). Blant tidligere behandlede pasienter var median antall tidligere behandlinger 2 (1 til 6 behandlinger). Ved baseline var median serum IgM-verdi 3,2 g/dl (0,6 til 8,3 g/dl) og 63 % av pasientene hadde anemi (hemoglobin \leq 11 g/dl eller 6,8 mmol/l), mens MYD88 L265P-mutasjoner forelå hos 77 % av pasientene, var fraværende hos 13 % av pasientene, og 9 % av pasientene kunne ikke evalueres for mutasjonsstatus.

Ved primæranalysen, etter en median oppfølging på 26,5 måneder, var IRC-vurdert PFS hasard ratio 0,20 [95 % KI (0,11, 0,38)]. PFS hasard ratio for behandlingsnaive pasienter, tidligere behandlede

pasienter og pasienter med eller uten MYD88 L265P-mutasjoner var sammenfallende med PFS hasard ratio for ITT-populasjonen.

Infusjonsrelaterte reaksjoner av grad 3 eller 4 ble observert hos 1 % av pasientene behandlet med IMBRUVICA + rituksimab og 16 % av pasientene behandlet med placebo + rituksimab.

Tumoroppblussing i form av IgM-økning oppsto hos 8,0 % av forsøkspersonene i gruppen med IMBRUVICA + rituksimab og 46,7 % av forsøkspersonene i gruppen med placebo + rituksimab.

Endelig analyse etter 63 måneders oppfølging

Med en samlet oppfølgingstid på 63 måneder er effektresultater, vurdert av en IRC ved tidspunktet for den endelige analysen for PCYC-1127-CA, vist i tabell 17, og Kaplan-Meier-kurven for PFS vist i figur 12. PFS hasard ratio for behandlingsnaive pasienter (0,31 [95 % KI (0,14, 0,69)]) og tidligere behandlede pasienter (0,22 [95 % KI (0,11, 0,43)]) var sammenfallende med PFS hasard ratio for ITT-populasjonen.

Tabell 17: Effekresultater i studie PCYC-1127-CA (endelig analyse*)

Endepunkt	IMBRUVICA + R N = 75	Placebo + R N = 75
Progresjonsfri overlevelse^{a, b}		
Antall hendelser (%)	22 (29)	50 (67)
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	20,3 (13,0, 27,6)
HR (95 % KI)	0,25 (0,15, 0,42)	
p-verdi	< 0,0001	
Tid til neste behandling		
Median (95 % KI), måneder	Ikke nådd	18,1 (11,1, 33,1)
HR (95 % KI)	0,1 (0,05, 0,21)	
Beste totalrespons (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Totalrespons^c (CR, VGPR, PR, MR) (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Median varighet av totalrespons, måneder (spredning)	Ikke nådd (2,7, 58,9+)	27,6 (1,9, 55,9+)
Respons (CR, VGPR, PR)^{c, d} (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Median varighet av respons, måneder (spredning)	Ikke nådd (1,9+, 58,9+)	Ikke nådd (4,6, 49,7+)
Vedvarende bedring i hemoglobin^{c, e} (%)	77,3	42,7

KI = konfidensintervall, CR = komplett respons, HR = hasard ratio, MR = liten respons, PR = delvis respons,

R = rituksimab, VGPR = svært god delvis respons

* Median oppfølgingstid i studien = 49,7 måneder.

^a IRC-evaluert.

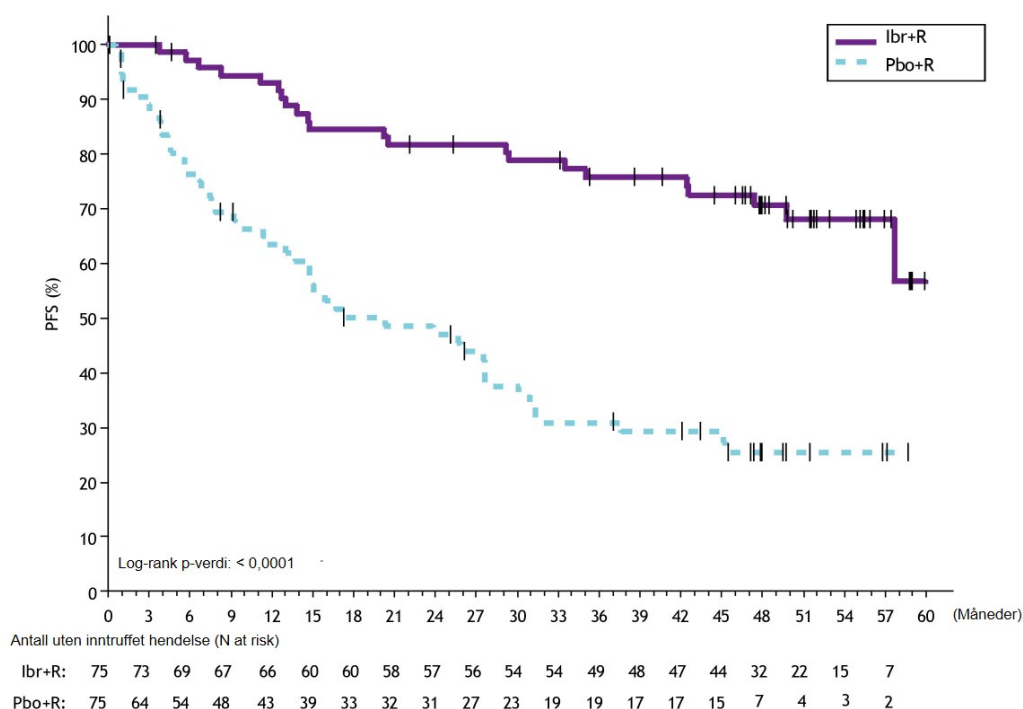
^b 4 års PFS-estimer var 70,6 % [95 % KI (58,1, 80,0)] i gruppen med IMBRUVICA + R mot 25,3 % [95 % KI (15,3, 36,6)] i gruppen med placebo + R.

^c p-verdi forbundet med respons var < 0,0001.

^d Responsen var 76 % mot 41 % hos behandlingsnaive pasienter og 76 % mot 22 % hos tidligere behandlede pasienter i gruppene med henholdsvis IMBRUVICA + R og placebo + R.

^e Definert som økning ≥ 2 g/dl over baseline uavhengig av baselineverdi, eller en økning til > 11 g/dl med en bedring $\geq 0,5$ g/dl dersom baseline var ≤ 11 g/dl.

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



Studie PCYC-1127-CA hadde en separat monoterapigruppe med 31 pasienter med tidligere behandlet WM, som fikk behandlingssvikt ved tidligere rituksimabholdig behandling og fikk monoterapi med IMBRUVICA. Median alder var 67 år (47 til 90 år). Åttien prosent (81 %) av pasientene hadde en ECOG-funksjonsstatus på 0 eller 1 ved baseline, og 19 % hadde en ECOG-funksjonsstatus på 2 ved baseline. Median antall tidligere behandlinger var 4 (1 til 7 behandlinger). Ved en samlet oppfølgingstid på 61 måneder var respons vurdert av IRC observert i monoterapigruppen i studie PCYC-1127-CA 77 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR). Median varighet av respons var 33 måneder (2,4 til 60,2+ måneder). Totalrespons vurdert av IRC observert i monoterapigruppen var 87 % (0 % CR, 29 % VGPR, 48 % PR, 10 % MR). Median varighet av totalrespons var 39 måneder (2,07 til 60,2+ måneder).

Pediatrik populasjon

Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til IMBRUVICA hos pediatriske og unge voksne pasienter med residiverende eller refraktær modent non-Hodgkin B-cellelymfom ble evaluert i en todelt, multisenter, åpen fase 3-studie (LYM3003) av IMBRUVICA i kombinasjon med enten et regime med rituksimab, ifosfamid, karboplatin, etoposid og deksametason (RICE) eller et regime med rituksimab, vinkristin, ifosfamid, karboplatin, idarubicin og deksametason (RVICI), som bakgrunnsbehandling.

Del 1 av studien (21 pasienter i alderen 3 til 17 år) evaluerte dosen som skulle benyttes i del 2 (51 pasienter i alderen 3 til 19 år) (se pkt. 5.2).

I del 2 ble pasienter randomisert 2:1 til å få enten IMBRUVICA 440 mg/m² daglig (alder under 12 år) eller 329 mg/m² (alder 12 år og eldre) sammen med bakgrunnsbehandling, eller kun bakgrunnsbehandling til 3 behandlingssykluser var fullført, transplantasjon, sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det primære endepunktets superioritet med hensyn til hendelsesfri overlevelse

(EFS) ble ikke oppfylt, noe som indikerer at det ikke er noen tilleggseffekt av å legge ibrutinib til RICE eller RVICI (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ibrutinib absorberes raskt etter oral administrasjon med en median T_{max} på 1 til 2 timer. Absolutt biotilgjengelighet i fastende tilstand ($n = 8$) var 2,9 % (90 % KI = 2,1 – 3,9) og ble doblet i forbindelse med et måltid. Farmakokinetikken til ibrutinib er ikke signifikant forskjellig hos pasienter med ulike typer B-cellekrefte. Eksponeringen for ibrutinib øker med doser opptil 840 mg. Steady state AUC observert hos pasienter ved 560 mg er (gjennomsnitt \pm standardavvik) 953 ± 705 ng*timer/ml. Administrasjon av ibrutinib i fastende tilstand medførte ca. 60 % eksponering (AUC_{last}) sammenlignet med 30 minutter før, 30 minutter etter (ikke-fastende tilstand) eller 2 timer etter en fettrik frokost.

Ibrutinib har pH-avhengig oppløselighet, med lavere oppløselighet ved høyere pH. Hos fastende friske forsøkspersoner som fikk en 560 mg enkeltdose av ibrutinib etter inntak av omeprazol 40 mg én gang daglig i 5 dager, var geometriske gjennomsnittsforskjelligheter (90 % KI) sammenlignet med ibrutinib alene 83 % (68-102 %), 92 % (78-110 %) og 38 % (26-53 %) for henholdsvis AUC_{0-24} , AUC_{last} , og C_{max} .

Distribusjon

Reversibel binding av ibrutinib til humane plasmaproteiner *in vitro* var 97,3 % uten konsentrasjonsavhengighet i området 50 til 1 000 ng/ml. Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state ($V_{d, ss}/F$) var ca. 10 000 l.

Biotransformasjon

Ibrutinib metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 med dannelse av en dihydrodiolmetabolitt, som har en BTK-hemmende aktivitet som er ca. 15 ganger lavere enn ibrutinib. CYP2D6 synes å ha minimal betydning for metabolismen av ibrutinib.

Forholdregler er derfor ikke nødvendig hos pasienter med ulike CYP2D6-genotyper.

Eliminasjon

Tilsynelatende clearance (CL/F) er ca. 1 000 l/time. Halveringstiden til ibrutinib er 4 til 13 timer. Etter at en oral enkeltdose av radiomerket [^{14}C]-ibrutinib ble gitt til friske forsøkspersoner, ble ca. 90 % av radioaktiviteten utskilt i løpet av 168 timer, hvorav mesteparten (80 %) ble utskilt i feces og < 10 % i urin. Uendret ibrutinib utgjorde ca. 1 % av radiomerket dose utskilt i feces og ikke noe i urin.

Spesielle populasjoner

Eldre

Populasjonsfarmakokinetiske data har indikert at alder ikke signifikant påvirker clearance av ibrutinib fra sirkulasjonen.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske data viser at ibrutinibeksponeringen hos barn med residiverende eller refraktær modent non-Hodgkin B-cellelymfom i alderen 12 år og eldre som fikk en daglig dose på 329 mg/m² og i alderen 3 år til under 12 år som fikk en daglig dose på 440 mg/m², generelt var innenfor eksponeringsområdet observert hos voksne pasienter som fikk en daglig dose på 560 mg.

Kjønn

Populasjonsfarmakokinetiske data har indikert at kjønn ikke signifikant påvirker clearance av ibrutinib fra sirkulasjonen.

Rase

Det er ikke tilstrekkelige data til å evaluere potensiell effekt av rase på farmakokinetikken til ibrutinib.

Kroppsvekt

Populasjonsfarmakokinetiske data har indikert at kroppsvekt (41-146 kg, gjennomsnitt [SD]: 83 [19 kg]) hadde ubetydelig effekt på clearance av ibrutinib.

Nedsatt nyrefunksjon

Ibrutinib har minimal nyreclearance, og < 10 % av dosen utskilles som metabolitter i urin. Ingen spesifikke studier er hittil utført hos forsøkspersoner med nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller pasienter i dialyse (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ibrutinib metaboliseres i leveren. En studie av nedsatt leverfunksjon ble gjennomført hos forsøkspersoner uten kreft, som fikk en enkeltdose på 140 mg av legemidlet i fastende tilstand. Effekten av nedsatt leverfunksjon varierte betydelig mellom individer, men i gjennomsnitt ble det observert 2,7, 8,2 og 9,8 ganger økning i ibrutinibeksponering (AUC_{last}) hos forsøkspersoner med henholdsvis lett ($n = 6$, Child-Pugh klasse A), moderat ($n = 10$, Child-Pugh klasse B) og alvorlig ($n = 8$, Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Den frie fraksjonen av ibrutinib økte også med grad av nedsatt funksjon, med 3,0, 3,8 og 4,8 % hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med 3,3 % i plasma fra friske kontrollpersoner i denne studien. Tilsvarende økning i eksponering av ubundet ibrutinib ($AUC_{unbound, last}$) anlås å være 4,1, 9,8 og 13 ganger hos forsøkspersoner med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Samtidig bruk av transportsubstrater/-hemmere

In vitro-studier har vist at ibrutinib ikke er et substrat av P-gp eller andre viktige transportører, unntatt OCT2. Dihydrodiolmetabolitten og andre metabolitter er P-gp-substrater. Ibrutinib er en *in vitro* hemmer av P-gp og BCRP (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Følgende bivirkninger ble sett i studier av 13 ukers varighet med rotter og hunder. Ibrutinib ble funnet å indusere gastrointestinale effekter (løs avføring/diaré og/eller inflammasjon) og lymfoidtap hos rotter og hunder med høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) på 30 mg/kg/døgn hos begge arter. Basert på gjennomsnittlig eksponering (AUC) med en klinisk dose på 560 mg/døgn var AUC-forholdstallene lik 2,6 og 21 ved NOAEL hos henholdsvis hann- og hunnrotter og 0,4 og 1,8 ved NOAEL hos henholdsvis hann- og hunnhunder. Laveste nivå med observerte effekt (LOEL, *Lowest Observed Effect Level*) (60 mg/kg/døgn)-marginer hos hund er 3,6 ganger (hanner) og 2,3 ganger (hunner). Hos rotter ble det observert moderat acinarcelleatrofi i pankreas (ansett som bivirkning) ved doser ≥ 100 mg/kg hos hanner (AUC-eksponeringsmargin 2,6 ganger), og dette ble ikke observert hos hunner ved doser opptil 300 mg/kg/døgn (AUC-eksponeringsmargin 21,3 ganger). Lett redusert trabekulært og kortikalt ben ble sett hos hunnrotter som fikk ≥ 100 mg/kg/døgn (AUC-eksponeringsmargin 20,3 ganger). Alle gastrointestinale og lymfoide endringer samt skjelettendringer gikk tilbake etter hvileperioder på 6-13 uker. Pankreasendringer gikk delvis tilbake i sammenlignbare reverseringsperioder.

Studier av juvenil toksisitet har ikke blitt utført.

Karsinogenitet/gentoksisitet

Ibrutinib var ikke karsinogent i en 6 måneders studie med transgene (Tg.rasH2) mus ved orale doser opptil 2 000 mg/kg/døgn, som utgjør en eksponeringsmargin på ca. 23 (hanner) til 37 (hunner) ganger ibrutinibs AUC hos mennesker ved en døgndose på 560 mg.

Ibrutinib hadde ikke gentoksiske egenskaper ved tester på bakterier, mammalske celler eller mus.

Reproduksjonstoksitet

Hos drektige rotter var ibrutinib i en dose på 80 mg/kg/døgn forbundet med økt postimplantasjonstap og økt forekomst av misdannelser i indre organer (hjerne og store årer), samt skjelettavvik ved en eksponeringsmargin på 14 ganger AUC funnet hos pasienter ved en døgndose på 560 mg. Ved en dose ≥ 40 mg/kg/døgn var ibrutinib forbundet med redusert fostervekt (AUC-forholdstall $\geq 5,6$

sammenlignet med en døgndose på 560 mg hos pasienter). Følgelig var føtal NOAEL på 10 mg/kg/døgn (ca. 1,3 ganger AUC for ibrutinib ved en dose på 560 mg daglig) (se pkt. 4.6).

Hos drektige kaniner var ibrutinib i en dose på 15 mg/kg/døgn eller mer forbundet med misdannelser i skjelettet (sammenvokste sternebra), og ibrutinib i en dose på 45 mg/kg/døgn var forbundet med økt postimplantasjonstap. Ibrutinib medførte misdannelser hos kaniner ved en dose på 15 mg/kg/døgn (ca. 2,0 ganger eksponeringen (AUC) hos pasienter med MCL som får 560 mg ibrutinib daglig og 2,8 ganger eksponeringen hos pasienter med KLL eller WM som får 420 mg ibrutinib daglig). Følgelig var føtal NOAEL på 5 mg/kg/døgn (ca. 0,7 ganger AUC for ibrutinib ved en dose på 560 mg daglig) (se pkt. 4.6).

Fertilitet

Ingen påvirkning av fertilitet eller reproduksjonsevne ble observert hos hann- eller hunnrotter opp til maksimal dose som ble undersøkt, 100 mg/kg/døgn (HED 16 mg/kg/døgn).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Kolloidal vannfri silika
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon
Natriumlaurylsulfat (E487)

Filmdrasjering

IMBRUVICA 140 mg filmdrasjerte tabletter og IMBRUVICA 420 mg filmdrasjerte tabletter

Makrogol
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Svart jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

IMBRUVICA 280 mg filmdrasjerte tabletter

Makrogol
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Svart jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

IMBRUVICA 560 mg filmdrasjerte tabletter

Makrogol
Polyvinylalkohol
Talkum
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

To polyvinylklorid (PVC) laminert med polyklortrifluoretylen (PCTFE)/aluminium blisterpakninger med 7 filmdrasjerte tablett, hver i en pappmappe. Hver eske inneholder (28 filmdrasjerte tablett) 2 mapper.

To polyvinylklorid (PVC) laminert med polyklortrifluoretylen (PCTFE)/aluminium blisterpakninger med 5 filmdrasjerte tablett, hver i en pappmappe. Hver eske inneholder (30 filmdrasjerte tablett) 3 mapper.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

IMBRUVICA 140 mg filmdrasjerte tablett
EU/1/14/945/007 – 28 tablett (2 mapper à 14)
EU/1/14/945/008 – 30 tablett (3 mapper à 10)

IMBRUVICA 280 mg filmdrasjerte tablett
EU/1/14/945/009 – 28 tablett (2 mapper à 14)
EU/1/14/945/010 – 30 tablett (3 mapper à 10)

IMBRUVICA 420 mg filmdrasjerte tablett
EU/1/14/945/011 – 28 tablett (2 mapper à 14)
EU/1/14/945/005 – 30 tablett (3 mapper à 10)

IMBRUVICA 560 mg filmdrasjerte tablett
EU/1/14/945/012 – 28 tablett (2 mapper à 14)
EU/1/14/945/006 – 30 tablett (3 mapper à 10)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. oktober 2014

Dato for siste fornyelse: 25. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

01/2024

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.