SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten
IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 140 mg ibrutinib.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet van 140 mg bevat 28 mg lactosemonohydraat.

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 280 mg ibrutinib.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet van 280 mg bevat 56 mg lactosemonohydraat.

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 420 mg ibrutinib.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet van 420 mg bevat 84 mg lactosemonohydraat.

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 560 mg ibrutinib.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke filmomhulde tablet van 560 mg bevat 112 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten
Geelgroene tot groene ronde tabletten (9 mm), waarop aan de ene kant ‘ibr’ en aan de andere kant ‘140’ is aangegeven.

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
Paarse langwerpige tabletten (15 mm lang en 7 mm breed), waarop aan de ene kant ‘ibr’ en aan de andere kant ‘280’ is aangegeven.

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
Geelgroene tot groene langwerpige tabletten (17,5 mm lang en 7,4 mm breed), waarop aan de ene kant ‘ibr’ en aan de andere kant ‘420’ is aangegeven.

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten
Gele tot oranje langwerpige tabletten (19 mm lang en 8,1 mm breed), waarop aan de ene kant 'ibr' en aan de andere kant '560' is aangegeven.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

IMBRUVICA in combinatie met rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon (IMBRUVICA + R-CHOP), afgewisseld met R-DHAP (of R-DHAOx) zonder IMBRUVICA, gevolgd door IMBRUVICA als monotherapie, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom (MCL) die in aanmerking zouden komen voor een autologe stamceltransplantatie (ASCT).

IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL.

IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met rituximab of obinutuzumab of venetoclax geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) die niet eerder zijn behandeld (zie rubriek 5.1).

IMBRUVICA is als monotherapie of in combinatie met bendamustine en rituximab (BR) geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CLL die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad.

IMBRUVICA is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met Waldenströms macroglobulinemie (WM) die ten minste één eerdere behandeling hebben gehad, of als eerstelijnsbehandeling bij patiënten voor wie chemo-immunotherapie niet geschikt is. IMBRUVICA is in combinatie met rituximab geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met WM.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Een behandeling met dit geneesmiddel dient te worden ingesteld door en uitgevoerd onder supervisie van een arts die ervaren is in het gebruik van oncolytische geneesmiddelen.

Dosering
MCL
Behandeling van volwassen patiënten met niet eerder behandeld MCL

De aanbevolen dosis voor de behandeling van niet eerder behandeld MCL is 560 mg ibrutinib eenmaal daags (zie tabel 1).

Tabel 1: Doseringsschema van IMBRUVICA voor niet eerder behandeld MCL

Behandeling	**Cyclus-nummer**	**Behandeling**	**IMBRUVICA**
Deel I[*]	1, 3, 5	IMBRUVICA in combinatie met R-CHOP[§]	Op dag 1-19
	2, 4, 6	R-DHAP[#§]	Zonder IMBRUVICA
Deel II[±]		IMBRUVICA	Dagelijks gedurende 24 maanden

R-CHOP= rituximab, cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednisolon; R-DHAP= rituximab, dexamethason, cytarabine, cisplatine
[*]6 cycli; elke cyclus duurt 21 dagen
[§]Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van elk geneesmiddel voor informatie over de dosering.
[#]Verwisselbaar met R-DHAOx (rituximab, dexamethason, cytarabine, oxaliplatine)[§].
[±]Behandeling dient te starten na herstel van perifere bloedtellingen. Rituximab kan worden toegevoegd volgens de nationale behandelrichtlijnen.

Behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL

De aanbevolen dosis voor de behandeling van eerder behandeld MCL is 560 mg ibrutinib eenmaal daags als monotherapie. De behandeling met IMBRUVICA als monotherapie dient te worden voortgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen.

CLL en WM
De aanbevolen dosis voor de behandeling van CLL en WM, zowel als monotherapie als in combinatietherapie, is 420 mg eenmaal daags (voor details over de combinatietherapieën zie rubriek 5.1).

De behandeling met IMBRUVICA als monotherapie of in combinatie met anti-CD20-therapie dient te worden voortgezet tot de ziekte progressief wordt of tot de behandeling niet langer door de patiënt wordt verdragen. In combinatie met venetoclax voor de behandeling van CLL dient IMBRUVICA te worden toegediend als monotherapie gedurende 3 cycli (1 cyclus is 28 dagen), gevolgd door 12 cycli IMBRUVICA plus venetoclax. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van venetoclax voor de volledige informatie over de dosering van venetoclax.

Als IMBRUVICA wordt toegediend in combinatie met een anti-CD20-behandeling, wordt het aanbevolen om IMBRUVICA vóór de anti-CD20-behandeling toe te dienen als beide op dezelfde dag worden gegeven.

Dosisaanpassingen
Matige en sterke CYP3A4-remmers veroorzaken verhoogde blootstelling aan ibrutinib (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

De dosis van ibrutinib dient te worden verlaagd tot 280 mg eenmaal daags bij gelijktijdig gebruik met matige CYP3A4-remmers.

De dosis van ibrutinib dient te worden verlaagd tot 140 mg eenmaal daags of gedurende maximaal 7 dagen te worden onderbroken bij gelijktijdig gebruik met sterke CYP3A4-remmers.

De behandeling met IMBRUVICA dient te worden onderbroken bij iedere nieuwe of verergerende graad 2 hartfalen, graad 3 hartaritmieën, niet-hematologische toxiciteit van graad 3 of hoger, neutropenie van graad 3 of hoger met infectie of koorts, of graad 4 hematologische toxiciteit. Hervat de behandeling met IMBRUVICA nadat de symptomen van de toxiciteit zijn afgenomen tot graad 1 of tot aan het beginniveau (herstel) met de in onderstaande tabellen aanbevolen dosis.

De aanbevolen dosisaanpassingen voor niet-cardiale voorvallen staan hieronder beschreven:

Voorval†	**Aantal keer optreden van toxiciteit**	**Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel**	**Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel**
Graad 3 of 4 niet-hematologische toxiciteiten Graad 3 of 4 neutropenie met infectie of koorts Graad 4 hematologische toxiciteiten	Eerste*	begin opnieuw met 560 mg per dag	begin opnieuw met 420 mg per dag
	Tweede	begin opnieuw met 420 mg per dag	begin opnieuw met 280 mg per dag
	Derde	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
	Vierde	stop met IMBRUVICA	stop met IMBRUVICA

† Indeling op basis van de NCI-CTCAE-criteria (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*) of de IWCLL-criteria (*International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*) voor hematologische toxiciteiten bij CLL/SLL.

* Bij hervatting van de behandeling opnieuw beginnen met dezelfde of een lagere dosis op basis van een baten/risico-evaluatie. Verlaag de dagelijkse dosis met 140 mg als de toxiciteit opnieuw optreedt.

De aanbevolen dosisaanpassingen voor gevallen van hartfalen of hartaritmieën staan hieronder beschreven:

Voorval	**Aantal keer optreden van toxiciteit**	**Aanpassing van de dosis bij MCL na herstel**	**Aanpassing van de dosis bij CLL/WM na herstel**
Graad 2 hartfalen	Eerste	begin opnieuw met 420 mg per dag	begin opnieuw met 280 mg per dag
	Tweede	begin opnieuw met 280 mg per dag	begin opnieuw met 140 mg per dag
	Derde	stop met IMBRUVICA	
Graad 3 hartaritmieën	Eerste	begin opnieuw met 420 mg per dag†	begin opnieuw met 280 mg per dag†
	Tweede	stop met IMBRUVICA	
Graad 3 of 4 hartfalen Graad 4 hartaritmieën	Eerste	stop met IMBRUVICA	

† Evalueer de baten en risico's voordat de behandeling wordt hervat.

Gemiste dosis
Als een dosis niet op de geplande tijd is ingenomen, kan deze zo snel mogelijk op dezelfde dag worden ingenomen. De volgende dag gaat men dan weer naar het normale schema. De patiënt mag geen extra tabletten nemen om de gemiste dosis in te halen.

Speciale patiëntgroepen
Ouderen
Er is geen specifieke dosisaanpassing vereist voor oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar).

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen specifieke klinische studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. In de klinische studies met IMBRUVICA zijn patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie behandeld. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring hoger dan 30 ml/min). De hydratatie dient op peil te worden gehouden en de serumcreatininewaarden dienen regelmatig te worden gecontroleerd. Dien IMBRUVICA alleen toe aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) als de voordelen opwegen tegen de risico's en controleer de patiënten nauwlettend op toxiciteitsverschijnselen. Er zijn geen gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of dialysepatiënten (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie
Ibrutinib wordt gemetaboliseerd door de lever. In een leverinsufficiëntiestudie lieten gegevens een verhoogde blootstelling aan ibrutinib zien (zie rubriek 5.2). Voor patiënten met een lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A), is de aanbevolen dosis 280 mg per dag. Voor patiënten met een matig ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B), is de aanbevolen dosis 140 mg per dag. Controleer patiënten op toxiciteitsverschijnselen door IMBRUVICA en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing. Toediening van IMBRUVICA aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C) wordt niet aangeraden.

Ernstige hartziekte
Patiënten met ernstige cardiovasculaire ziekten werden uitgesloten van de klinische studies met IMBRUVICA.

Pediatrische patiënten
IMBRUVICA wordt niet aangeraden voor gebruik bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 18 jaar omdat de werkzaamheid niet is vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens bij patiënten met rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening
IMBRUVICA moet eenmaal daags, steeds op ongeveer hetzelfde tijdstip, oraal worden ingenomen met een glas water. De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt met water en mogen niet worden gebroken en er mag niet op worden gekauwd. IMBRUVICA mag niet worden ingenomen met grapefruit-/pompelmoessap of zure sinaasappels (pomerans) (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Het gebruik van middelen die sint-janskruid bevatten is gecontra-indiceerd bij patiënten die behandeld worden met IMBRUVICA.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bloedingsgerelateerde voorvallen
Bij patiënten die met IMBRUVICA waren behandeld, zijn meldingen geweest van bloedingen, zowel met als zonder trombocytopenie. Hierbij waren kleine voorvallen van bloedingen zoals kneuzing, epistaxis en petechiae; en grote voorvallen van bloedingen, enkele fataal, waaronder gastro-intestinale bloeding, intracraniële hemorragie en hematurie.

Warfarine of andere vitamine K-antagonisten dienen niet gelijktijdig met IMBRUVICA te worden toegediend.

Het gelijktijdig gebruik van ofwel anticoagulantia of plaatjesremmende geneesmiddelen (plaatjesaggregatieremmers) met IMBRUVICA verhoogt het risico op ernstige bloedingen. Met anticoagulantia werd een hoger risico op ernstige bloedingen vastgesteld dan met plaatjesaggregatieremmers. Overweeg de risico's en de voordelen van behandeling met anticoagulantia of met plaatjesaggregatieremmers wanneer deze gelijktijdig met IMBRUVICA worden toegediend. Controleer op klachten en symptomen van bloeding.

Supplementen zoals visolie en vitamine E-preparaten dienen vermeden te worden.

IMBRUVICA dient ten minste 3 tot 7 dagen voor en na een operatie te worden onderbroken, afhankelijk van het type operatie en het bloedingsrisico.

Het mechanisme van aan bloeding gerelateerde voorvallen is niet helemaal duidelijk. Er is geen onderzoek gedaan bij patiënten met congenitale hemorragische diathese.

Leukostase
Er zijn gevallen van leukostase gemeld bij patiënten behandeld met IMBRUVICA. Een groot aantal circulerende lymfocyten (> 400.000/microliter) kan een verhoogd risico betekenen. Overweeg om IMBRUVICA tijdelijk te stoppen. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden. Geef ondersteunende zorg, inclusief hydratatie en/of cytoreductie (*debulking*), indien geïndiceerd.

Miltruptuur
Er zijn gevallen van miltruptuur gemeld na het stoppen met de behandeling met IMBRUVICA. De ziektestatus en de grootte van de milt dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd (bijvoorbeeld met klinisch onderzoek, echografie) wanneer de behandeling met IMBRUVICA wordt onderbroken of gestopt. Patiënten die pijn ontwikkelen in de linker bovenbuik of aan de schouderpunt dienen te worden geëvalueerd en een diagnose van miltruptuur dient te worden overwogen.

Infecties
Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn infecties waargenomen (inclusief sepsis, neutropene sepsis, en bacteriële, virale of schimmelinfecties). Enkele van deze infecties gingen gepaard met ziekenhuisopname en overlijden. De meeste patiënten met fatale infecties hadden ook neutropenie. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op koorts, afwijkende leverfunctietesten, neutropenie en infecties en indien geïndiceerd dient een passende anti-infectieve therapie te worden ingesteld. Overweeg profylaxe, in overeenstemming met de standaardzorg, bij patiënten met een verhoogd risico op opportunistische infecties.

Er zijn gevallen gemeld van invasieve schimmelinfecties na het gebruik van ibrutinib, waaronder gevallen van aspergillose, cryptokokkose en infecties met *Pneumocystis jiroveci*. Gemelde gevallen van invasieve schimmelinfecties waren geassocieerd met dodelijke afloop.

Na gebruik van ibrutinib binnen de context van een eerdere of gelijktijdig toegepaste immunosuppressieve therapie zijn er gevallen gemeld van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), waaronder gevallen met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met nieuw optredende of verslechterende neurologische, cognitieve of gedragsmatige klachten of symptomen moeten artsen in de differentiële diagnose rekening houden met PML. Als PML wordt vermoed, moeten de juiste diagnostische beoordelingen worden uitgevoerd en de behandeling opgeschort tot PML is uitgesloten. In geval van enige twijfel dienen zowel verwijzing naar een neuroloog als passende diagnostische bepalingen voor PML, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrast, testen van de cerebrospinale vloeistof (CSF) op JC viraal DNA en herhaalde neurologische onderzoeken te worden overwogen.

Voorvallen met betrekking tot de lever
Gevallen van hepatotoxiciteit, reactivatie van hepatitis B en gevallen van hepatitis E, mogelijk chronisch, traden op bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld. Leverfalen, waaronder fatale gevallen, is opgetreden bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld. De leverfunctie en de virale hepatitis-status dienen beoordeeld te worden voordat de behandeling met IMBRUVICA wordt ingesteld. Patiënten dienen tijdens de behandeling periodiek te worden gemonitord op veranderingen in leverfunctieparameters. Wanneer klinisch geïndiceerd dienen *viral load*- en serologische testen voor infectieuze hepatitis te worden uitgevoerd volgens de lokale medische richtlijnen. Overweeg een consultatie met een hepatoloog voor de behandeling van patiënten bij wie voorvallen met betrekking tot de lever zijn vastgesteld.

Cytopenieën
Optredend tijdens de behandeling zijn graad 3- of 4-cytopenieën (neutropenie, trombocytopenie en anemie) gemeld bij patiënten behandeld met IMBRUVICA. Voer elke maand een complete bloedtelling uit.

Interstitiële longziekte (ILD)
Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA zijn gevallen van ILD gemeld. Monitor patiënten op longklachten die kunnen duiden op ILD. Stop met IMBRUVICA en behandel ILD op de juiste wijze als er zich symptomen ontwikkelen. Overweeg de risico's en voordelen van behandeling met IMBRUVICA en volg de richtlijnen voor dosisaanpassing als de symptomen aanhouden.

Hartaritmieën en hartfalen
Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA hebben zich fatale en ernstige hartaritmieën en hartfalen voorgedaan. Patiënten met een gevorderde leeftijd, met een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-*performancestatus* ≥ 2 of met cardiale comorbiditeiten kunnen een groter risico hebben op

voorvallen, waaronder plotselinge fatale cardiale voorvallen. Atriumfibrilleren, atriumflutter, ventriculaire tachyaritmie en hartfalen zijn gemeld, in het bijzonder bij patiënten met acute infecties of cardiale risicofactoren, waaronder hypertensie, diabetes mellitus en een voorgeschiedenis van hartaritmie.

Voordat met IMBRUVICA wordt begonnen, dient een passende klinische beoordeling van de cardiale voorgeschiedenis en de hartfunctie te worden uitgevoerd. Patiënten dienen tijdens de behandeling nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van klinische achteruitgang van de hartfunctie en klinisch te worden behandeld. Overweeg voor patiënten bij wie er zorgen zijn over het cardiovasculair functioneren verder onderzoek (bijv. ECG, echocardiogram), indien aangewezen.

Beoordeel bij patiënten met relevante risicofactoren voor cardiale voorvallen de verhouding tussen voordelen en risico's zorgvuldig voordat de behandeling met IMBRUVICA wordt ingesteld; alternatieve behandeling kan worden overwogen.

Bij patiënten die klachten en/of symptomen ontwikkelen van ventriculaire tachyaritmie dient IMBRUVICA tijdelijk gestaakt te worden en dient een grondige evaluatie van de verhouding tussen klinische voordelen en risico's plaats te vinden alvorens de behandeling eventueel te hervatten.

Bij patiënten met reeds bestaand atriumfibrilleren die behandeling met anticoagulantia nodig hebben, moeten alternatieve behandelopties voor IMBRUVICA worden overwogen. Bij patiënten die atriumfibrilleren ontwikkelen tijdens de behandeling met IMBRUVICA, moet het risico op trombo-embolische ziekten grondig worden beoordeeld. Bij patiënten met een hoog risico en bij wie alternatieven voor IMBRUVICA niet geschikt zijn, moet een streng gecontroleerde behandeling met anticoagulantia worden overwogen.

Patiënten dienen tijdens behandeling met IMBRUVICA te worden gecontroleerd op klachten en symptomen van hartfalen. In enkele van deze gevallen verdween of verbeterde het hartfalen na stopzetten of dosisvermindering van IMBRUVICA.

Cerebrovasculaire accidenten
Gevallen van cerebrovasculair accident, voorbijgaande ischemische aanval en ischemische beroerte inclusief dodelijke afloop zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met IMBRUVICA, met en zonder gelijktijdige atriumfibrillatie en/of hypertensie. Onder de gevallen waarbij een latentie werd gemeld tussen het begin van de behandeling met IMBRUVICA en het begin van ischemische aandoeningen van het centraal zenuwstelsel, bedroeg deze in de meeste gevallen enkele maanden (meer dan 1 maand in 78% en meer dan 6 maanden in 44% van de gevallen), hetgeen de noodzaak van regelmatige monitoring van patiënten benadrukt (zie rubriek 4.4 Hartaritmie en hypertensie en rubriek 4.8).

Tumorlysissyndroom
Bij behandeling met IMBRUVICA is melding gemaakt van het tumorlysissyndroom (TLS). Patiënten met een hoge tumorlast voorafgaand aan de behandeling hebben een verhoogd risico op het tumorlysissyndroom. Volg patiënten nauwgezet op en neem geschikte voorzorgsmaatregelen.

Niet-melanome huidkanker
In *gepoolde* vergelijkende, gerandomiseerde fase III-studies werden gevallen van niet-melanome huidkanker vaker gemeld bij patiënten die werden behandeld met IMBRUVICA dan bij patiënten die werden behandeld met vergelijkende middelen. Monitor patiënten op het optreden van niet-melanome huidkanker.

Hypertensie
Hypertensie is voorgekomen bij patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die met IMBRUVICA worden behandeld, dient de bloeddruk regelmatig gecontroleerd te worden en antihypertensieve therapie te worden ingesteld of aangepast gedurende de behandeling met IMBRUVICA zoals aangewezen.

Hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH)
Er zijn gevallen van HLH gemeld (waaronder fatale gevallen) bij patiënten die waren behandeld met IMBRUVICA. HLH is een levensbedreigend syndroom van pathologische immuunactivering, gekenmerkt door klinische klachten en symptomen van extreme systemische ontsteking. HLH wordt gekenmerkt door koorts, hepatosplenomegalie, hypertriglyceridemie, hoog serumferritine en cytopenieën. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van HLH. Patiënten die vroege manifestaties van pathologische immuunactivering ontwikkelen, dienen onmiddellijk te worden geëvalueerd, en een diagnose van HLH dient te worden overwogen.

Interacties met geneesmiddelen
Gelijktijdige toediening van sterke of matige CYP3A4-remmers met IMBRUVICA kan leiden tot verhoogde blootstelling aan ibrutinib en bijgevolg tot een hoger risico op toxiciteit. Daarentegen kan gelijktijdige toediening met CYP3A4-inducerende middelen leiden tot verminderde blootstelling aan IMBRUVICA en bijgevolg tot een risico op gebrek aan werkzaamheid. Daarom dient gelijktijdige toediening van IMBRUVICA met sterke CYP3A4-remmende en sterke of matige CYP3A4-inducerende middelen waar mogelijk te worden vermeden en dient gelijktijdige toediening alleen te worden overwogen wanneer de mogelijke voordelen duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's. Indien een CYP3A4-remmer moet worden gebruikt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op toxiciteitsverschijnselen door IMBRUVICA (zie rubrieken 4.2 en 4.5). Als een CYP3A4-inducerend middel moet worden gebruikt, controleer de patiënten dan nauwlettend op verschijnselen van gebrek aan werkzaamheid van IMBRUVICA.

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken zolang ze IMBRUVICA innemen (zie rubriek 4.6).

Hulpstoffen met bekend effect
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Elke filmomhulde tablet bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ibrutinib wordt hoofdzakelijk omgezet door het cytochroom P450-enzym 3A4 (CYP3A4).

Middelen die de plasmaconcentraties van ibrutinib kunnen verhogen
Gelijktijdig gebruik van IMBRUVICA en geneesmiddelen die CYP3A4 sterk of matig remmen, kunnen de blootstelling aan ibrutinib verhogen en sterke CYP3A4-remmers dienen te worden vermeden.

Sterke CYP3A4-remmers
Gelijktijdige toediening van ketoconazol, een zeer sterke CYP3A4-remmer, aan 18 nuchtere gezonde personen, verhoogde de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ibrutinib respectievelijk 29- en 24-voudig. Simulaties onder nuchtere condities suggereerden dat de sterke CYP3A4-remmer claritromycine de AUC van ibrutinib met een factor 14 kan verhogen. Bij patiënten met B-cel-maligniteiten die IMBRUVICA met voedsel innamen, verhoogde gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4-remmer voriconazol de C_{max} met een factor 6,7 en de AUC met een factor 5,7. Sterke CYP3A4-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, claritromycine, telitromycine, itraconazol, nefazodon, cobicistat, voriconazol en posaconazol) dienen te worden vermeden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en het nodig is een sterke CYP3A4-remmer te gebruiken, verlaag dan de IMBRUVICA-dosis tot 140 mg voor de duur van het gebruik van de remmer of schort IMBRUVICA tijdelijk op (gedurende 7 dagen of minder). Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Matige CYP3A4-remmers
Bij patiënten met B-cel-maligniteiten die IMBRUVICA met voedsel innamen, verhoogde gelijktijdige toediening van de CYP3A4-remmer erytromycine de C_{max} met een factor 3,4 en de AUC met een factor 3,0. Als een matige CYP3A4-remmer (bijvoorbeeld fluconazol, erytromycine, amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, diltiazem, fosamprenavir, imatinib, verapamil, amiodaron en dronedaron) geïndiceerd is, verlaag de IMBRUVICA-dosis dan tot 280 mg voor de duur van het gebruik van de remmer. Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Lichte CYP3A4-remmers
Simulaties onder nuchtere condities suggereerden dat de lichte CYP3A4-remmers azitromycine en fluvoxamine de AUC van ibrutinib < 2-voudig kunnen verhogen. Bij combinatie met lichte remmers is geen dosisaanpassing vereist. Controleer de patiënt nauwlettend op toxiciteit en volg zo nodig de richtlijnen voor dosisaanpassing.

Gelijktijdige toediening van grapefruit-/pompelmoessap, dat CYP3A4-remmers bevat, bij acht gezonde personen, verhoogde de blootstelling (C_{max} en AUC) van ibrutinib met respectievelijk ongeveer een factor 4 en 2. Grapefruit/pompelmoes en zure sinaasappels (pomerans) dienen tijdens behandeling met IMBRUVICA te worden vermeden, aangezien deze vruchten matige CYP3A4-remmers bevatten (zie rubriek 4.2).

<u>Middelen die de plasmaconcentraties van ibrutinib kunnen verlagen</u>
Toediening van IMBRUVICA met middelen die CYP3A4 induceren, kan de plasmaconcentraties van ibrutinib verlagen.

Gelijktijdige toediening van rifampicine, een sterk CYP3A4-inducerend middel, aan 18 nuchtere gezonde personen, verminderde de blootstelling (C_{max} en AUC) aan ibrutinib respectievelijk met 92 en 90%. Vermijd gelijktijdige toediening van sterk of matig CYP3A4-inducerende middelen (bijvoorbeeld carbamazepine, rifampicine, fenytoïne). Middelen die sint-janskruid bevatten, zijn gecontra-indiceerd tijdens behandeling met IMBRUVICA, aangezien deze de werkzaamheid kunnen verminderen. Overweeg andere middelen met minder inducerende activiteit op CYP3A4. Als het voordeel opweegt tegen het risico en een sterk of matig CYP3A4-inducerend middel gebruikt moet worden, controleer de patiënt dan nauwlettend op gebrek aan werkzaamheid (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Mild inducerende middelen kunnen gelijktijdig met IMBRUVICA worden gebruikt maar patiënten dienen te worden gecontroleerd op mogelijk verlies van werkzaamheid.

Ibrutinib heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid, met een lagere oplosbaarheid bij een hogere pH. Een lagere C_{max} is waargenomen bij gezonde proefpersonen die in nuchtere toestand een enkelvoudige dosis van 560 mg ibrutinib kregen toegediend nadat ze gedurende 5 dagen eenmaal daags 40 mg omeprazol hadden ingenomen (zie rubriek 5.2). Het is niet aangetoond dat de lagere C_{max} van klinisch belang zou zijn, en geneesmiddelen die de pH in de maag verhogen (bijv. protonpompremmers), zijn zonder beperkingen gebruikt in de klinische registratiestudies.

<u>Middelen waarvan de plasmaconcentraties kunnen veranderen door ibrutinib</u>
Ibrutinib is *in vitro* een remmer van P-gp en van *breast cancer resistance protein* (BCRP). Aangezien er over deze interactie geen klinische gegevens beschikbaar zijn, kan het niet worden uitgesloten dat ibrutinib na een therapeutische dosis intestinaal P-gp en BCRP zou kunnen remmen. Om een eventuele interactie in het maagdarmkanaal tot een minimum te beperken, dienen oraal toegediende substraten van P-gp of BCRP met een smalle therapeutische marge, zoals digoxine of methotrexaat, ten minste 6 uur voor of na IMBRUVICA te worden ingenomen. Ibrutinib kan ook BCRP in de lever remmen en de blootstelling aan geneesmiddelen die BCRP-gemedieerde hepatische efflux ondergaan, zoals rosuvastatine, verhogen.

In studies met ibrutinib (420 mg) in combinatie met venetoclax (400 mg) bij patiënten met CLL werd een verhoging waargenomen in de blootstelling aan venetoclax (ongeveer 1,8-voudig op basis van de AUC) in vergelijking met gegevens over venetoclax monotherapie.

In een geneesmiddelinteractiestudie bij patiënten met B-cel-maligniteiten had een eenmalige dosis van 560 mg ibrutinib geen betekenisvol klinisch effect op de blootstelling aan het CYP3A4-substraat midazolam. In dezelfde studie had een behandeling gedurende 2 weken met ibrutinib 560 mg per dag geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiemiddelen (ethinylestradiol en levonorgestrel), het CYP3A4-substraat midazolam of het CYP2B6-substraat bupropion.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij vrouwen
Op basis van bevindingen bij dieren kan IMBRUVICA schade veroorzaken aan de foetus als het aan zwangere vrouwen wordt toegediend. Vrouwen dienen te voorkomen dat ze zwanger worden zolang ze IMBRUVICA gebruiken en tot 3 maanden na het eind van de behandeling. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden zeer effectieve anticonceptie gebruiken zolang ze IMBRUVICA gebruiken en gedurende drie maanden na het stoppen met de behandeling.

Zwangerschap
IMBRUVICA mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Er zijn geen gegevens over het gebruik van IMBRUVICA bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding
Het is niet bekend of ibrutinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Risico voor kinderen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met IMBRUVICA.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of de reproductieve capaciteiten bij mannelijke of vrouwelijke ratten tot en met de maximale geteste dosis, 100 mg/kg/dag (Humane Equivalente Dosis [HED] 16 mg/kg/dag) (zie rubriek 5.3). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ibrutinib op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

IMBRUVICA heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bij enkele patiënten die IMBRUVICA gebruikten, zijn vermoeidheid, duizeligheid en asthenie gemeld. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de beoordeling van de rijvaardigheid van een patiënt en zijn/haar vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De vaakst voorkomende bijwerkingen (≥ 20%) waren diarree, neutropenie, skeletspierstelselpijn, hemorragie (bijv. blauwe plek), rash, nausea, trombocytopenie, artralgie en bovensteluchtweginfectie. De vaakst voorkomende graad 3/4 bijwerkingen (≥ 5%) waren neutropenie, lymfocytose, trombocytopenie, hypertensie en pneumonie.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
Bijwerkingen bij patiënten behandeld met ibrutinib voor B-celmaligniteiten en postmarketingbijwerkingen zijn hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Samenvatting voor B-celmaligniteiten

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op de gepoolde gegevens van 1.981 patiënten behandeld met IMBRUVICA in vier klinische fase II-studies en acht gerandomiseerde fase III-studies en uit postmarketingervaring. De gegevens uit de TRIANGLE-studie zijn niet opgenomen in de gepoolde gegevens en worden apart weergegeven in tabel 3. Patiënten die werden behandeld voor MCL in klinische studies kregen IMBRUVICA in een dosis van 560 mg eenmaal daags en patiënten die werden behandeld voor CLL of WM in klinische studies kregen IMBRUVICA in een dosis van 420 mg eenmaal daags. Alle patiënten in klinische studies kregen IMBRUVICA tot er ziekteprogressie optrad of tot ze het middel niet langer verdroegen, behalve in studies met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax, waarin patiënten een behandeling met een vaste duur kregen (studie CLL3011 en PCYC-1142-CA). De mediane duur van de behandeling met IMBRUVICA in de gepoolde dataset was 14,7 maanden. De mediane duur van de behandeling voor CLL/SLL was 14,7 maanden (tot 52 maanden), voor MCL 11,7 maanden (tot 28 maanden) en voor WM was dit 21,6 maanden (tot 37 maanden).

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld in klinische studies of bij postmarketingopvolging bij patiënten met B-celmaligniteiten[†]

Systeem/orgaanklasse	Frequentie (Alle graden)	Bijwerking	Alle graden (%)	≥ Graad 3 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie[*, #]	12	7
		Bovensteluchtweginfectie	21	1
		Huidinfectie[*]	15	2
	Vaak	Sepsis[*, #]	3	3
		Urineweginfectie	9	1
		Sinusitis[*]	9	1
	Soms	Cryptokokken-infecties[*]	< 1	0
		Pneumocystis-infecties[*, #]	< 1	< 1
		Aspergillus-infecties[*]	< 1	< 1
		Hepatitis B-reactivatie[@, #]	< 1	< 1
	Zelden	Progressieve multifocale leuko-encefalopathie[#]	< 1	< 1
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Niet-melanome huidkanker[*]	5	1
		Basaalcelcarcinoom	3	< 1
		Plaveiselcelcarcinoom	1	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie*	39	31
		Trombocytopenie*	29	8
		Lymfocytose*	15	11
	Vaak	Febriele neutropenie	4	4
		Leukocytose	4	4
	Zelden	Leukostasesyndroom	< 1	< 1
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Interstitiële longziekte[*, #]	2	< 1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperurikemie	9	1
	Soms	Tumorlysissyndroom	1	1
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Duizeligheid	12	< 1
		Hoofdpijn	19	1
	Vaak	Perifere neuropathie[*]	7	< 1
	Soms	Cerebrovasculair accident[#]	< 1	< 1
		Voorbijgaande ischemische aanval	< 1	< 1
		Ischemische beroerte[#]	< 1	< 1
Oogaandoeningen	Vaak	Gezichtsvermogen wazig	6	0
	Soms	Ooghemorragie[‡]	< 1	0
		Uveïtis[*]	< 1	0
Hartaandoeningen	Vaak	Hartfalen[*, #]	2	1
		Atriumfibrilleren	8	4
	Soms	Ventriculaire tachyaritmie[*, #]	1	< 1
		Hartstilstand[#]	< 1	< 1

Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hemorragie[*, #] Blauwe plek[*] Hypertensie[*]	35 27 18	1 < 1 8
	Vaak	Epistaxis Petechiae	9 7	< 1 0
	Soms	Subduraal hematoom[#]	1	< 1
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten[*]	24	< 1
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree Braken Stomatitis[*] Nausea Constipatie Dyspepsie	47 15 17 31 16 11	4 1 1 1 < 1 < 1
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfalen[*, #]	< 1	< 1
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash[*]	34	3
	Vaak	Urticaria Erytheem Onychoclasis	1 3 4	< 1 < 1 0
	Soms	Angio-oedeem Panniculitis[*] Neutrofiele dermatosen[*] Pyogeen granuloom Cutane vasculitis	< 1 < 1 < 1 < 1 < 1	< 1 < 1 < 1 0 0
	Zelden	Stevens-Johnson-syndroom	< 1	< 1
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie Spierspasmen Skeletspierstelselpijn*	24 15 36	2 < 1 3
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Acuut nierletsel[#]	< 2	< 1
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie Perifeer oedeem	19 16	1 1
Onderzoeken	Zeer vaak	Bloed creatinine verhoogd	10	< 1

† Frequenties zijn afgerond naar het dichtstbijzijnde hele getal.
* Omvat meerdere bijwerkingtermen.
‡ In sommige gevallen geassocieerd met verlies van gezichtsvermogen.
# Met inbegrip van gevallen met fatale afloop.
@ *Lower level term* (LLT) gebruikt voor de selectie.

Samenvatting voor patiënten met niet eerder behandeld MCL die in aanmerking kwamen voor ASCT
Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens van 265 patiënten (in de IMBRUVICA-arm) behandeld met IMBRUVICA in de fase III TRIANGLE-studie. Patiënten kregen IMBRUVICA in een dosis van 560 mg eenmaal daags volgens het TRIANGLE-behandelschema (zie rubriek 5.1). De mediane behandelduur in de IMBRUVICA-arm was 28,5 maanden.

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld in de IMBRUVICA-arm van de TRIANGLE-studie†

		N=265		
Systeem/orgaanklasse	**Frequentie (alle graden)**	**Bijwerkingen**	**Alle graden (%)**	**Graad ≥ 3 (%)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Pneumonie[* #]	16	9
		Huidinfectie[*]	12	3
	Vaak	Bovensteluchtweginfectie	6	< 1
		Sepsis[*]	2	2
		Urineweginfectie	6	< 1
		Sinusitis[*]	6	1
	Soms	*Aspergillus*-infecties[*]	1	< 1

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Niet-melanome huidkanker*	1	< 1
		Basaalcelcarcinoom	1	< 1
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Trombocytopenie*	69	61
		Neutropenie*	63	60
		Febriele neutropenie	14	14
	Vaak	Leukocytose	3	1
Immuunsysteem-aandoeningen	Vaak	Interstitiële longziekte*	5	1
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperurikemie	8	3
		Tumorlysissyndroom*	3	3
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Perifere neuropathie*	35	3
		Hoofdpijn	11	1
	Vaak	Duizeligheid	6	< 1
	Soms	Voorbijgaande ischemische aanval	1	0
Oogaandoeningen	Soms	Gezichtsvermogen wazig	1	0
		Ooghemorragie	< 1	0
Hartaandoeningen	Vaak	Atriumfibrilleren	10	4
		Hartfalen*	2	0
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hemorragie*	14	2
		Hypertensie*	14	5
	Vaak	Blauwe plek*	8	1
		Epistaxis	6	1
		Petechiae	3	0
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Nausea	32	4
		Diarree	28	5
		Braken	18	4
		Stomatitis*	11	2
		Constipatie	17	< 1
	Vaak	Dyspepsie	8	0
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Rash*	23	2
	Vaak	Erytheem	5	0
		Onychoclasis	2	0
	Soms	Urticaria	< 1	0
		Angio-oedeem	1	0
		Cutane vasculitis	< 1	0
		Paniculitis*	1	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn*	19	2
	Vaak	Spierspasmen	9	1
		Artralgie	8	1
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Acuut nierletsel	11	5
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie	22	2
	Vaak	Perifeer oedeem	5	0
Onderzoeken	Zeer vaak	Bloed creatinine verhoogd	16	1

† Frequenties zijn afgerond naar het dichtstbijzijnde hele getal.

* Termen waarbij groepering nodig was

Met inbegrip van gevallen met fatale afloop.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Stoppen en dosisverlaging vanwege bijwerkingen

Van de 1.981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld voor B-celmaligniteiten stopte 6% met de behandeling, voornamelijk omwille van bijwerkingen. Deze bijwerkingen waren onder andere pneumonie, atriumfibrilleren, neutropenie, rash, trombocytopenie en hemorragie. Bijwerkingen die tot dosisverlaging leidden, kwamen voor bij ongeveer 8% van de patiënten. In de fase III TRIANGLE-studie met 265 patiënten met niet eerder behandeld MCL die in aanmerking kwamen voor ASCT werd bij 13% in de IMBRUVICA-arm stopzetting van de behandeling waargenomen als gevolg van bijwerkingen. Deze bestonden onder andere uit neutropenie, pneumonie, atriumfibrilleren,

acuut nierletsel, diarree, rash en interstitiële longziekte. Bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging kwamen voor bij ongeveer 12% in de IMBRUVICA-arm.

Ouderen
Van de 1.981 patiënten die met IMBRUVICA werden behandeld, was 50% 65 jaar of ouder. Pneumonie van graad 3 of hoger (11% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 4% van de patiënten jonger dan 65 jaar) en trombocytopenie (11% van de patiënten van 65 jaar of ouder, tegenover 5% van de patiënten jonger dan 65 jaar) kwam vaker voor bij oudere patiënten behandeld met IMBRUVICA.

Veiligheid op lange termijn
De gegevens over de veiligheid van langdurige behandeling met IMBRUVICA over 5 jaar, afkomstig van 1.284 patiënten (therapienaïeve patiënten met CLL/SLL n=162, gerecidiveerd/refractair CLL/SLL n=646, gerecidiveerd/refractair MCL n=370 en WM n=106) werden geanalyseerd. De mediane duur van behandeling voor CLL/SLL was 51 maanden (bereik: 0,2 tot 98 maanden), waarbij respectievelijk 70% en 52% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. De mediane duur van de behandeling voor MCL was 11 maanden (bereik: 0 tot 87 maanden) waarbij respectievelijk 31% en 17% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. De mediane duur van behandeling voor WM was 47 maanden (bereik: 0,3 tot 61 maanden) waarbij respectievelijk 78% en 46% van de patiënten gedurende meer dan 2 en 4 jaar behandeld werden. Het algehele bekende veiligheidsprofiel van patiënten die waren blootgesteld aan IMBRUVICA bleef consistent, afgezien van een stijgende prevalentie van hypertensie, en er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd. De prevalentie van hypertensie van graad 3 of hoger was 4% (jaar 0-1), 7% (jaar 1-2), 9% (jaar 2-3), 9% (jaar 3-4) en 9% (jaar 4-5). De algehele incidentie over de periode van 5 jaar was 11%.

Pediatrische patiënten
De beoordeling van de veiligheid is gebaseerd op gegevens uit een fase III-studie met IMBRUVICA in combinatie met ofwel rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide en dexamethason (RICE)-combinatietherapie, ofwel rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine en dexamethason (RVICI)-combinatietherapie, als achtergrondtherapie, of alleen achtergrondtherapie bij pediatrische en jongvolwassen patiënten (leeftijd van 3 tot 19 jaar) met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom (zie rubriek 5.1). Er werden geen nieuwe bijwerkingen gezien in deze studie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens over de effecten van overdosering met IMBRUVICA. In de fase I-studie, waarin patiënten maximaal 12,5 mg/kg/dag (1.400 mg/dag) kregen, werd geen maximale verdraagbare dosis bereikt. In een andere studie trad bij één gezond persoon die behandeld werd met 1.680 mg een reversibele graad 4 verhoging van leverenzymen [aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT)] op. Er is geen specifiek antidotum tegen IMBRUVICA. Patiënten

die meer hebben ingenomen dan de aanbevolen dosis, dienen nauwlettend gecontroleerd te worden en de juiste ondersteunende behandeling te krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EL01.

Werkingsmechanisme
Ibrutinib is een klein molecuul en krachtige remmer van Bruton's tyrosinekinase (BTK). Ibrutinib vormt een covalente binding met een cysteïneresidu (Cys-481) op de actieve plaats van BTK, hetgeen leidt tot aanhoudende remming van de enzymactiviteit van BTK. BTK behoort tot de Tec-kinase-familie en is een belangrijk signaalmolecuul in de routes van de B-cel-antigeenreceptor (BCR) en de cytokinereceptor. De BCR-route speelt een rol bij de pathogenese van diverse soorten B-cel-maligniteiten, waaronder MCL, diffuus grootcellig B-cel-lymfoom (DLBCL), folliculair lymfoom en CLL. De cruciale rol van BTK bij signalering via de oppervlaktereceptoren op de B-cellen leidt tot activatie van routes die noodzakelijk zijn voor de circulatie, chemotaxis en adhesie van de B-cellen. Preklinische studies hebben aangetoond dat ibrutinib zowel *in vivo* de proliferatie en overleving van maligne B-cellen als *in vitro* de celmigratie en adhesie van substraten effectief remt.

In preklinische tumormodellen resulteerde de combinatie van ibrutinib en venetoclax in verhoogde cel-apoptose en antitumoractiviteit in vergelijking met elk van deze middelen alleen. BTK-remming door ibrutinib verhoogt de afhankelijkheid van CLL-cellen van BCL-2, een route voor celoverleving, terwijl venetoclax BCL-2 remt, wat tot apoptose leidt.

Lymfocytose
Na het begin van de behandeling met IMBRUVICA is bij ongeveer drie kwart van de patiënten met CLL een reversibele toename waargenomen in het aantal lymfocyten (namelijk een toename van ≥ 50% vanaf baseline en een absoluut aantal van > 5.000/microliter), vaak gepaard gaande met afname van lymfadenopathie. Dit effect werd ook waargenomen bij ongeveer één derde van de patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL die met IMBRUVICA werden behandeld. Deze waargenomen lymfocytose is een farmacodynamisch effect en dient – zonder andere klinische bevindingen – niet te worden beschouwd als progressieve ziekte. Bij beide soorten ziekten is typerend dat lymfocytose tijdens de eerste maand van de behandeling met IMBRUVICA optreedt en – eveneens typerend – verdwijnt binnen een mediane tijd van 8,0 weken bij patiënten met MCL en 14 weken bij patiënten met CLL. Bij enkele patiënten is een grote toename in het aantal circulerende lymfocyten (bijvoorbeeld > 400.000/microliter) waargenomen.

Lymfocytose werd niet waargenomen bij patiënten met WM die werden behandeld met IMBRUVICA.

In-vitro-plaatjesaggregatie
In een *in vitro*-onderzoek vertoonde ibrutinib remming van collageen-geïnduceerde plaatjesaggregatie. Ibrutinib vertoonde geen betekenisvolle remming van plaatjesaggregatie bij gebruik van andere plaatjesaggregatieagonisten.

Effect op QT/QTc-interval en cardiale elektrofysiologie
Het effect van ibrutinib op het QTc-interval werd geëvalueerd bij 20 gezonde mannelijke en vrouwelijk personen in een diepgaande gerandomiseerde, dubbelblinde QT-studie met placebo en positieve controlemiddelen. Bij een supratherapeutische dosis van 1.680 mg verlengde ibrutinib het QTc-interval niet in enige klinisch relevante mate. De hoogste bovengrens van het 2-zijdige 90%-BI voor de bij baseline gecorrigeerde gemiddelde verschillen tussen ibrutinib en placebo lag onder de 10 ms. In hetzelfde onderzoek werd een concentratieafhankelijke verkorting van het QTc-interval waargenomen (-5,3 ms [90%-BI: -9,4, -1,1] bij een $C_{max.}$ van 719 ng/ml na de supratherapeutische dosis van 1.680 mg).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

MCL

Combinatiebehandeling bij patiënten die niet eerder zijn behandeld voor MCL die in aanmerking kwamen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT)

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met niet eerder behandeld MCL en die in aanmerking kwamen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) werden beoordeeld in een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III-studie met drie armen (TRIANGLE). In de TRIANGLE-studie werden 870 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 voor het ontvangen van ofwel:

- IMBRUVICA-arm: IMBRUVICA 560 mg per dag (dag 1-19) in combinatie met R-CHOP gedurende drie cycli van 21 dagen (cycli 1, 3, 5), afgewisseld met drie cycli van 21 dagen met R-DHAP (cycli 2, 4, 6) als inductietherapie, gevolgd door 2 jaar IMBRUVICA 560 mg per dag;
- IMBRUVICA + ASCT-arm: IMBRUVICA 560 mg per dag (dag 1-19) in combinatie met R-CHOP gedurende drie cycli van 21 dagen (cycli 1, 3, 5), afgewisseld met drie cycli van 21 dagen met R-DHAP (cycli 2, 4, 6) als inductietherapie, gevolgd door hogedosis-chemotherapie en ASCT, gevolgd door 2 jaar IMBRUVICA 560 mg per dag;
- ASCT-arm: R-CHOP gedurende drie cycli van 21 dagen (cycli 1, 3, 5), afgewisseld met drie cycli van 21 dagen met R-DHAP (cycli 2, 4, 6) als inductietherapie, gevolgd door hogedosis-chemotherapie en ASCT (controlearm).

De werkzaamheidsanalyses werden uitgevoerd op basis van 809 patiënten in de volledige analyseset (*full analysis set*, FAS)-populatie, gebruikmakend van 3 paarsgewijze vergelijkingen van de 3 behandelarmen: IMBRUVICA + ASCT vs. ASCT, IMBRUVICA vs. ASCT en IMBRUVICA + ASCT vs. IMBRUVICA. De FAS-populatie omvatte patiënten die ofwel expliciet toestemming hadden verleend om hun gegevens op te nemen, overeenkomstig de Algemene Verordening Gegevensbescherming van de EU, of die waren overleden. De weergegeven resultaten zijn alleen die van de IMBRUVICA-arm (N=265) en van de ASCT-arm (N=268).

Inductie met R-CHOP (rituximab 375 mg/m^2 op dag 0 of 1, cyclofosfamide 750 mg/m^2 op dag 1, doxorubicine 50 mg/m^2 op dag 1, vincristine 1,4 mg/m^2 tot maximaal 2 mg op dag 1 en prednison 100 mg op dag 1-5), afgewisseld met R-DHAP (rituximab 375 mg/m^2 op dag 0 of 1, dexamethason 40 mg op dag 1-4, Ara-C 2 x 2 g/m^2 elke 12 uur op dag 2, cisplatine 100 mg/m^2 (of oxaliplatine 130 mg/m^2) op dag 1 en G-CSF 5 µg/kg vanaf dag 6 tot herstel van de witte bloedcellen) was in alle 3 behandelarmen hetzelfde. Onderhoudstherapie met rituximab was in alle behandelgroepen toegestaan (59,7% in de IMBRUVICA-arm, 62,5% in de ASCT-arm), in overeenstemming met de nationale behandelrichtlijnen.

De mediane leeftijd was 57 jaar (bereik: 27 tot 65 jaar), 78% was man en 99% was blank. Van de patiënten had 98% op *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1. Bij *baseline* was de ziekte bij 86% in *Ann Arbor*-stadium IV, en respectievelijk 57%, 28% en 15% van de patiënten hadden een laag-, middelmatig- en hoogrisicoscore volgens de *MCL International Prognostic Index* (MIPI). Van de patiënten had 11,6% blastoïde of pleomorfe histologie. Bij 64,6% werd de P53-expressie beoordeeld; expressie > 50% was aanwezig bij 14,1% van deze patiënten. Bij 88,3% van de patiënten werd de Ki-67-proliferatie-index beoordeeld en 32,9% van deze patiënten had een proliferatie-index van > 30%.

De tumorrespons werd beoordeeld volgens de herziene criteria van de *International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)* (2007). Het primaire eindpunt was *failure-free survival* (FFS), gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot stabiele ziekte aan het eind van de inductie-chemo-immunotherapie, progressieve ziekte of overlijden door alle oorzaken, afhankelijk van wat als eerste optrad.

Met een mediane *on study* follow-upduur van 54,9 maanden zijn de werkzaamheidsresultaten van TRIANGLE weergegeven in tabel 4. De Kaplan-Meier-curves voor de FFS en de OS zijn weergegeven in respectievelijk figuur 1 en 2.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met niet eerder behandeld MCL (TRIANGLE) (FAS-populatie)

Eindpunt	IMBRUVICA-arm N=268	ASCT-arm N=269
Failure-free survival (FFS)[±]		
Aantal voorvallen (%)	61 (22,8%)	87 (32,3%)
Stabiele ziekte aan het eind van de inductie	1 (0,4%)	5 (1,9%)
Ziekteprogressie	49 (18,3%)	60 (22,3%)
Overlijden	11 (4,1%)	22 (8,2%)
Mediaan (95%-BI), maanden	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
IMBRUVICA-arm vs. ASCT-arm HR (98,33%-BI) (p-waarde)[*]	0,639 (0,428; 0,953) (0,0068)	
Algehele overleving (OS)[§]		
Aantal overlijdensgevallen (%)	33 (12,3%)	60 (22,3%)
IMBRUVICA-arm vs. ASCT-arm HR (95%-BI) (p-waarde)[*]	0,522 (0,341; 0,799) (0,0023)	
Algeheel responspercentage (ORR) (%)[§] (95%-BI)	258 (96,3%) (93,3%; 98,2%)	248 (92,2%) (88,3%; 95,1%)
CR percentage (%)[§] (95%-BI)	180 (67,2%) (61,2%; 72,8%)	174 (64,7%) (58,7%; 70,4%)

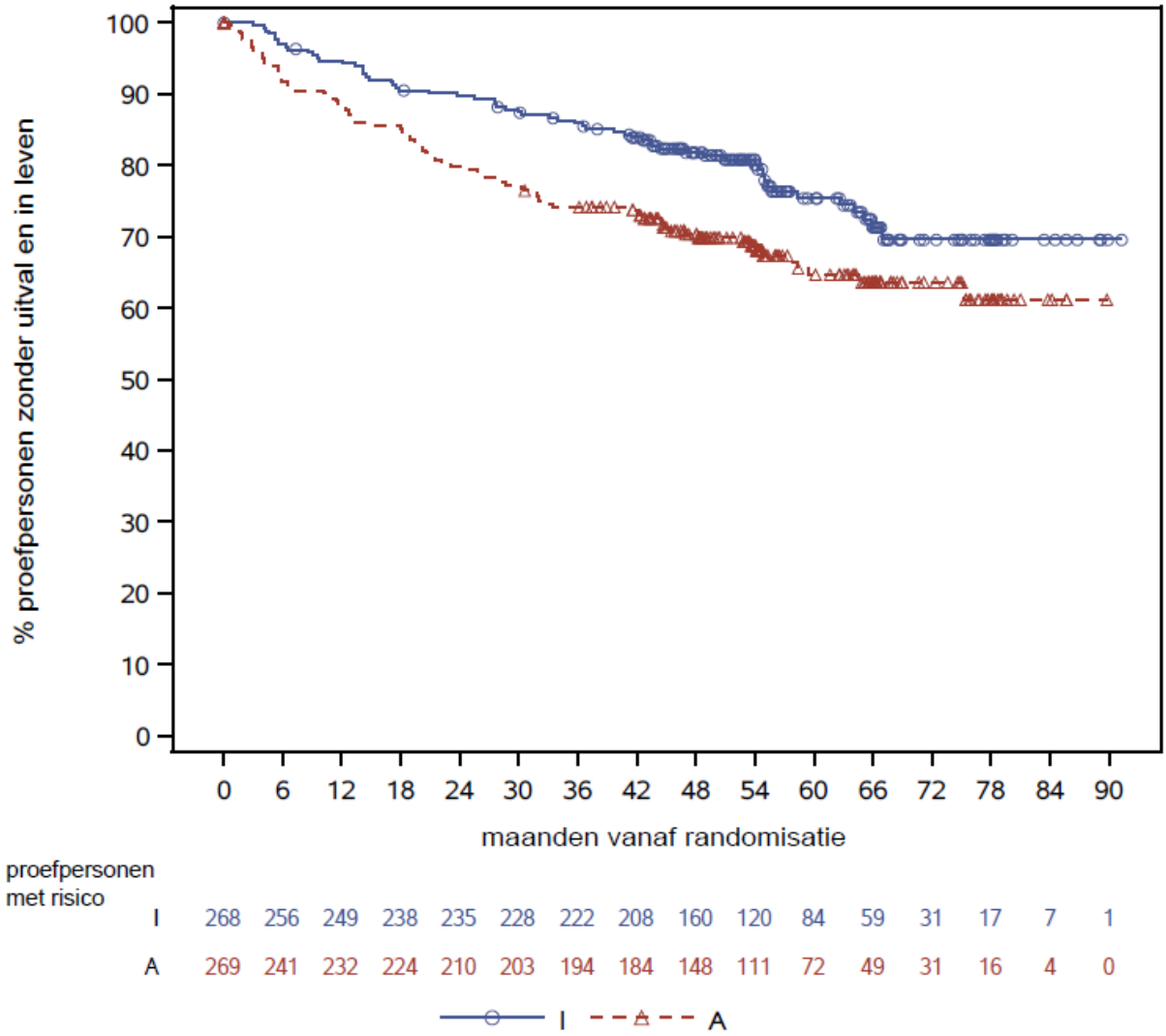
FFS = *failure-free survival*; NE = niet te schatten (*not estimable*); HR = *hazard ratio* (op basis van ongestratificeerd Cox-regressiemodel); RR = relatief risico; BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; FAS = *full analysis set*

[±]De FFS-resultaten zijn niet gecorrigeerd op type 1-fout, aangezien deze analyses afkomstig zijn van bijkomende analyses die uitgevoerd zijn voor registratiedoeleinden

[*]Tweezijdige p-waarden zijn afkomstig van ongestratificeerde *log-rank*-test; p-waarden werden getest op basis van $p < 0,0167$

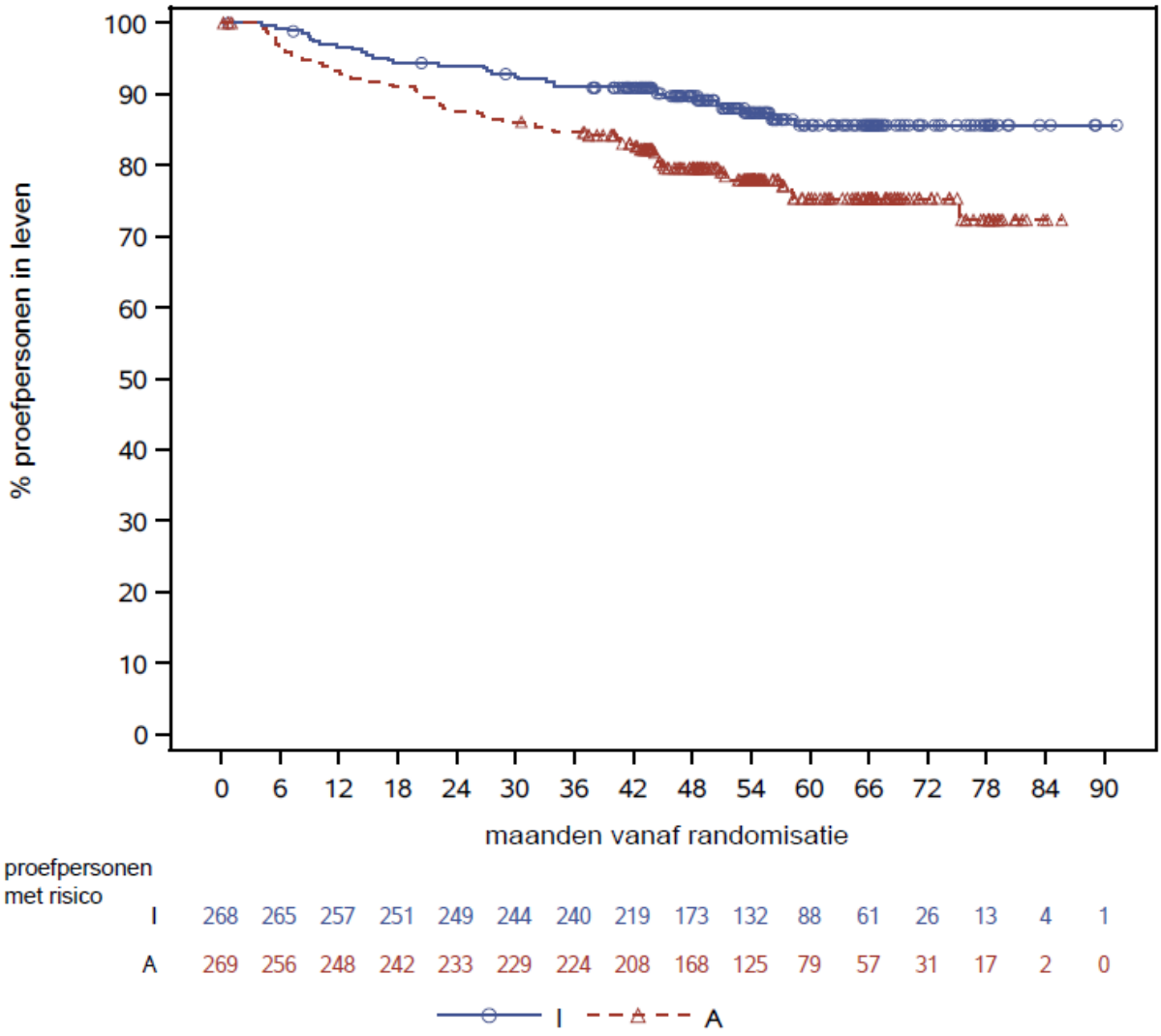
[§]De weergegeven resultaten zijn afkomstig van beschrijvende analyse

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van *failure-free survival* in TRIANGLE beoordeeld door *European MCL Network* (FAS-populatie)*



* I = IMBRUVICA; A = ASCT

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van OS§ in TRIANGLE (FAS-populatie)*



*I = IMBRUVICA; A = ASCT

§Weergegeven resultaten zijn afkomstig van beschrijvende analyse

Patiënten met MCL die minstens één eerdere behandeling kregen
Monotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met gerecidiveerd of refractair MCL werden beoordeeld in één enkele open-label, multicenter fase II-studie (PCYC-1104-CA) met 111 patiënten. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 40 tot 84 jaar), 77% was man en 92% was blank. Patiënten met een ECOG-*performancestatus* van 3 of hoger werden uitgesloten van de studie. De mediane tijd sinds de diagnose was 42 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 3 (bereik: 1 tot 5 behandelingen). Hiervan werd 35% eerder behandeld met een hogedosis-chemotherapie, 43% met bortezomib, 24% met lenalidomide, en 11% met autologe of allogene stamceltransplantie. Op baseline had 39% van de patiënten *bulky disease* (≥ 5 cm), 49% had een hoogrisicoscore volgens de *Simplified MCL International Prognostic Index* (MIPI) en 72% had bij screening gevorderde ziekte (extranodulair en/of met betrokkenheid van beenmerg).

IMBRUVICA werd oraal toegediend in een dosis van 560 mg eenmaal daags tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De tumorrespons werd beoordeeld volgens de herziene criteria van de *International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Het primaire eindpunt in deze studie was het door de onderzoeker beoordeelde algehele responspercentage (*overall response rate*; ORR). De respons op IMBRUVICA is weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: ORR en DOR bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire MCL (Studie PCYC-1104-CA)

	Totaal N=111
ORR (%)	67,6
95%-BI (%)	(58,0; 76,1)
CR (%)	20,7
PR (%)	46,8
Mediane DOR (CR+PR) (maanden)	17,5 (15,8; NB)
Mediane tijd tot initiële respons, maanden (bereik)	1,9 (1,4-13,7)
Mediane tijd tot CR, maanden (bereik)	5,5 (1,7-11,5)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; DOR = responsduur (*duration of response*); ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); PR = partiële respons; NB = niet bereikt

De gegevens over de werkzaamheid werden verder beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie (*Independent Review Committee*, IRC). Deze beoordeling toonde een ORR van 69%, met 21% complete respons (CR) en 48% partiële respons (PR). De mediane responsduur zoals berekend door de IRC was 19,6 maanden.

De algehele respons op IMBRUVICA was onafhankelijk van de eerdere behandeling – met onder andere bortezomib en lenalidomide – of van onderliggende risico-/prognostische factoren, *bulky disease*, geslacht of leeftijd.

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met MCL werden beoordeeld in een gerandomiseerde, open-label, multicenter fase III-studie met 280 patiënten die ten minste één eerdere behandeling kregen (studie MCL3001). Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel een eenmaaldaagse orale dosis van 560 mg IMBRUVICA gedurende 21 dagen, ofwel naar 175 mg temsirolimus intraveneus toegediend op de dagen 1, 8, 15 van de eerste cyclus gevolgd door 75 mg op de dagen 1, 8, 15 van iedere volgende cyclus van 21 dagen. In beide armen werd de behandeling voortgezet tot ziekteprogressie of tot onacceptabele toxiciteit. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 34 tot 88 jaar), 74% was man en 87% was blank. De mediane tijd vanaf diagnose was 43 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 9 behandelingen), waaronder 51% met eerdere hoge-dosis chemotherapie, 18% eerder behandeld met bortezomib, 5% eerder behandeld met lenalidomide en 24% met een eerdere stamceltransplantatie. Op baseline had 53% van de patiënten *bulky disease* (≥ 5 cm), 21% had een hoogrisicoscore volgens de *Simplified MCL International Prognostic Index* (MIPI), 60% had bij screening extranodale ziekte en bij 54% kwam beenmerginfiltratie voor.

Progressievrije overleving (PFS) werd beoordeeld door een IRC volgens de herziene criteria van de *International Working Group (IWG) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL)*. Werkzaamheidsresultaten voor studie MCL3001 zijn weergegeven in tabel 6 en de Kaplan-Meier-curve voor PFS is weergegeven in figuur 3.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire MCL (studie MCL3001)

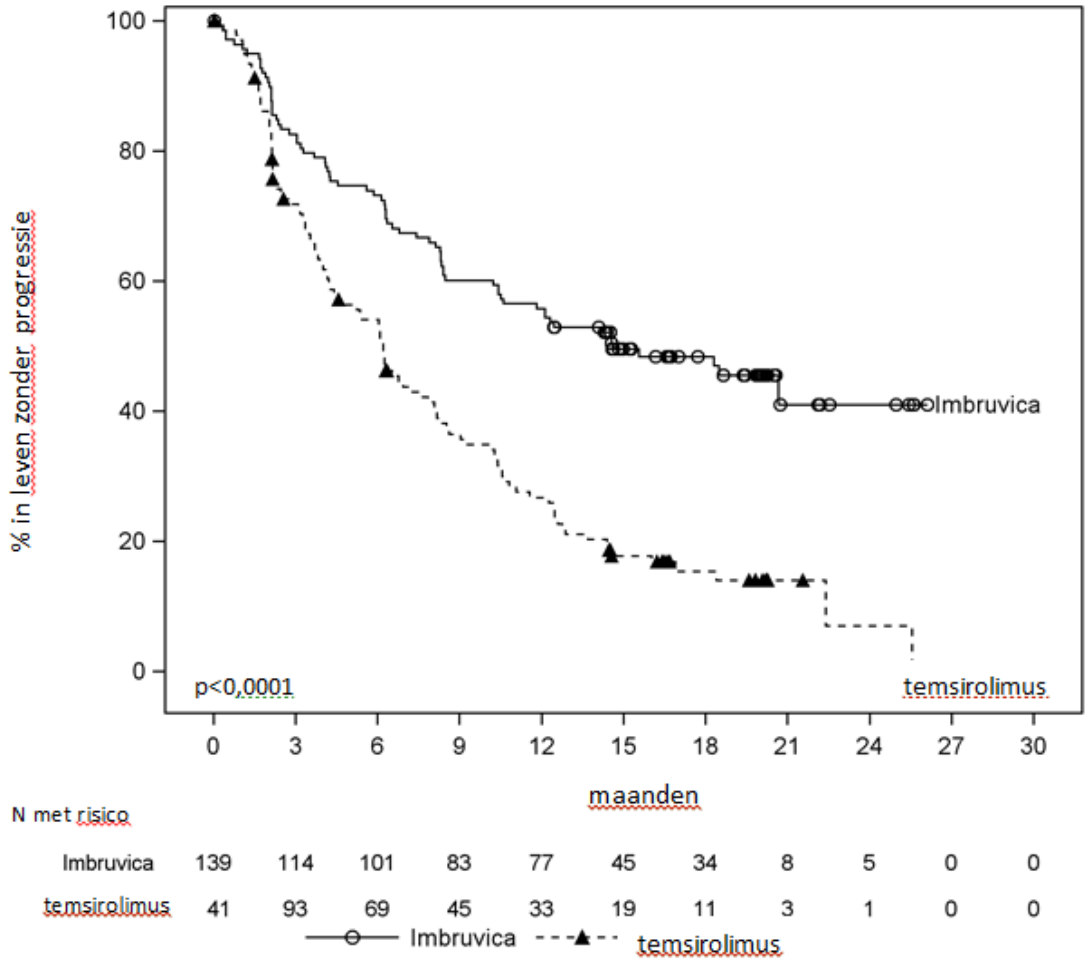
Eindpunt	**IMBRUVICA N=139**	**temsirolimus N=141**
PFS[a]		
Mediane PFS (95%-BI), (maanden)	14,6 (10,4, NE)	6,2 (4,2; 7,9)
	HR=0,43 [95%-BI: 0,32, 0,58]	
ORR (%)	71,9	40,4
p-waarde	p < 0,0001	

NE = niet te schatten (*not estimable*); HR = *hazard ratio*; BI = betrouwbaarheidsinterval; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*)

[a] beoordeeld door de IRC.

Een kleiner deel van de met ibrutinib behandelde patiënten ervaarde een klinisch relevante verergering van symptomen van lymfoom (27% versus 52%) en de verergering van de symptomen verliep trager bij ibrutinib dan bij temsirolimus (HR 0,27, p < 0,0001).

Figuur 3: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie MCL3001



CLL
Patiënten die niet eerder zijn behandeld voor CLL
Monotherapie
Een gerandomiseerde, multicenter, open-label fase III-studie (PCYC-1115-CA) van IMBRUVICA versus chloorambucil werd uitgevoerd bij therapienaïeve patiënten met CLL die 65 jaar of ouder waren. Patiënten tussen 65 en 70 jaar moesten minstens één co-morbiditeit hebben die het gebruik van eerstelijns-chemo-immunotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab uitsloot. Patiënten (n=269) werden 1:1 gerandomiseerd naar het krijgen van ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit, ofwel chloorambucil met een startdosis van 0,5 mg/kg op de dagen 1 en 15 van elke cyclus van 28 dagen, met een maximum van 12 cycli, waarbij de dosis bij eenzelfde patiënt mocht worden verhoogd tot maximaal 0,8 mg/kg, afhankelijk van de verdraagbaarheid. Na bevestigde ziekteprogressie konden patiënten op chloorambucil overstappen op ibrutinib.

De mediane leeftijd was 73 jaar (bereik 65 tot 90 jaar), 63% was man en 91% was blank. Van de patiënten had 91% op *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1 en 9% had een ECOG-*performancestatus* van 2. In de studie werden 269 patiënten met CLL opgenomen. Bij *baseline* had 45% een gevorderd klinisch stadium (Rai Stadium III of IV), had 35% van de patiënten minstens één tumor ≥ 5 cm, had 39% anemie, 23% trombocytopenie, 65% verhoogde β2 microglobuline van > 3.500 mcg/l, 47% een CrCL < 60 ml/min, vertoonde 20% van de patiënten del11q, vertoonde 6%

van de patiënten de del17p/tumor-proteïne 53 (TP53)-mutatie en vertoonde 44% van de patiënten ongemuteerde *immunoglobulin heavy chain variable region* (IGHV).

Progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door een IRC overeenkomstig de criteria van de *International Workshop on CLL* (IWCLL) wees op een statistisch significante reductie van 84% in het risico op overlijden of progressie in de IMBRUVICA-arm. De werkzaamheidsresultaten voor studie PCYC-1115-CA zijn weergegeven in tabel 7 en de Kaplan-Meier-curves van de PFS en de OS zijn weergegeven in respectievelijk Figuur 4 en 5.

Er was een statistisch significante, aanhoudende verbetering in bloedplaatjes of hemoglobine in de ITT-populatie ten gunste van ibrutinib versus chloorambucil. Bij patiënten met een cytopenie op *baseline* was de aanhoudende hematologische verbetering: bloedplaatjes 77,1% versus 42,9%; hemoglobine 84,3% versus 45,5% voor respectievelijk ibrutinib en chloorambucil.

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten van studie PCYC-1115-CA

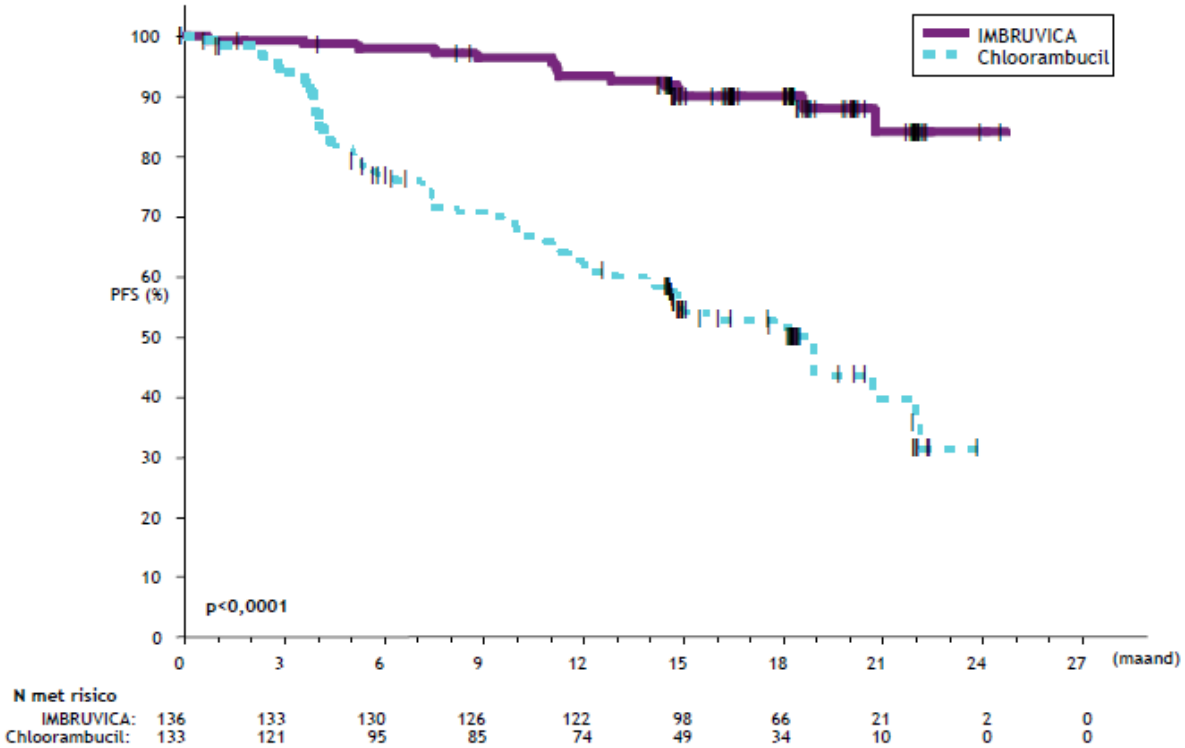
Eindpunt	**IMBRUVICA N=136**	**Chloorambucil N=133**
PFS[a]		
Aantal voorvallen (%)	15 (11,0)	64 (48,1)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	18,9 (14,1; 22,0)
HR (95%-BI)	0,161 (0,091; 0,283)	
ORR[a] (CR+PR)	82,4%	35,3%
p-waarde	< 0,0001	
OS[b]		
Aantal overlijdensgevallen (%)	3 (2,2)	17 (12,8)
HR (95%-BI)	0,163 (0,048; 0,558)	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio*; CR = complete respons; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving (*overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*); PR = partiële respons

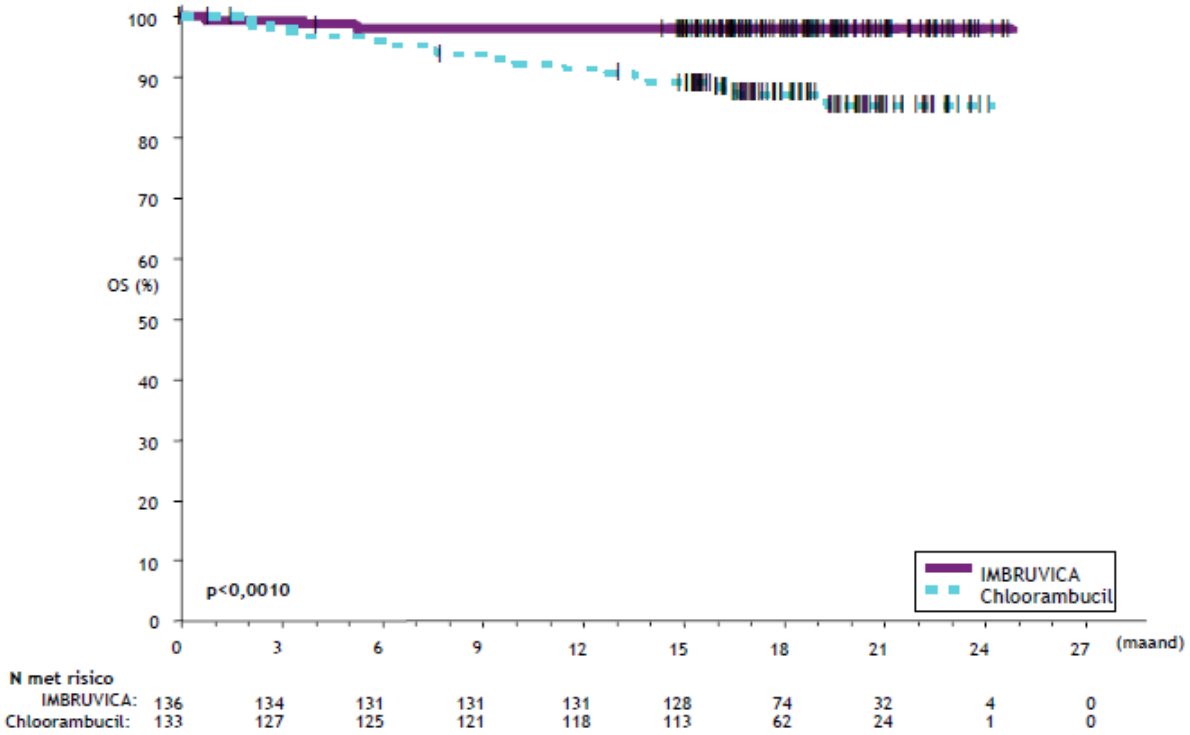
[a] Beoordeeld door de IRC, mediane *follow-up* 18,4 maanden.

[b] Mediane OS in beide armen niet bereikt. p < 0,005 voor OS.

Figuur 4: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA



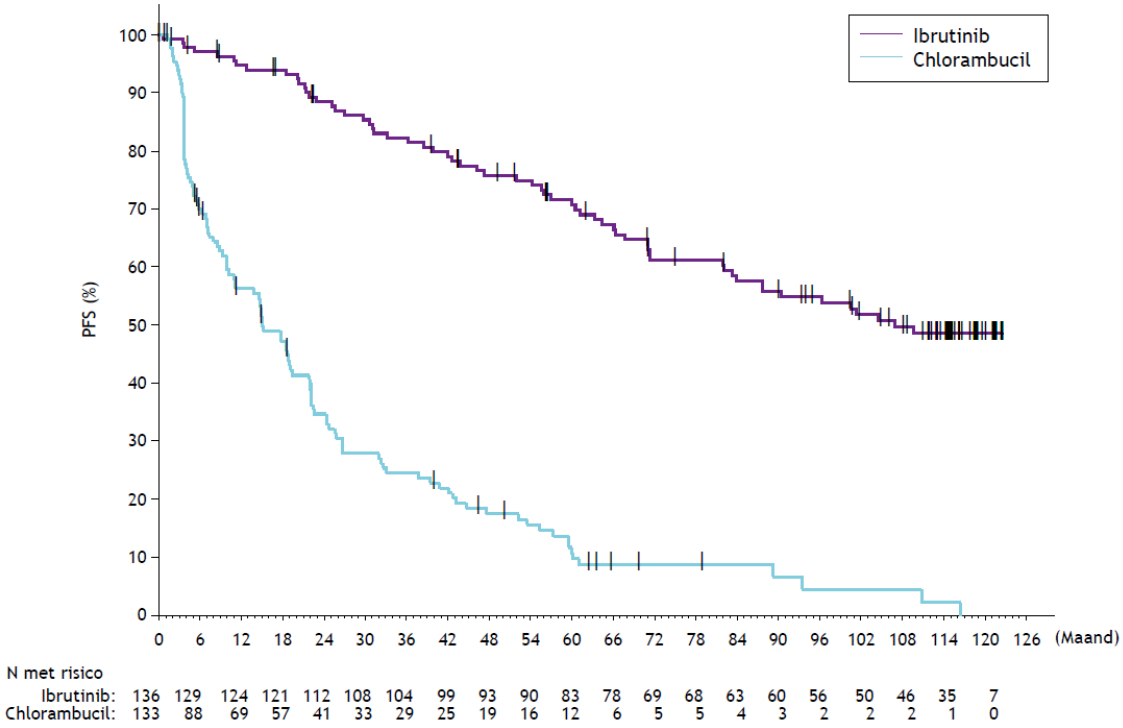
Figuur 5: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA



Het behandeleffect van ibrutinib in studie PCYC-1115-CA was consistent bij hoogrisicopatiënten met een del17p/TP53-mutatie, del11q en/of ongemuteerd IGHV.

Eindanalyse bij mediane follow-up van > 9 jaar (115 maanden)
Met een mediane *on study* follow-upduur van 115 maanden in studie PCYC-1115-CA en de extensiestudie daarvan, werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 85% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De mediane, door de onderzoeker beoordeelde PFS was 107 maanden in de IMBRUVICA-arm en 15 maanden in de chloorambucil-arm; (HR = 0,155 [95%-BI (0,110; 0,220)]. De bijbehorende Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 6. Een verbetering in ORR werd behouden voor de ibrutinib-arm (91,2%) tegenover de chloorambucil-arm (36,8%). Het percentage complete respons (CR en CRi) in de IMBRUVICA-arm nam toe van 11% tot 36% tussen de primaire analyse en het afsluiten van de studie. Het Kaplan-Meier *landmark-estimate* voor OS bij 108 maanden was 68,0% in de IMBRUVICA-arm.

Figuur 6: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1115-CA met 115 maanden follow-up



Combinatietherapie
De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij niet eerder behandelde patiënten met CLL/SLL werden verder onderzocht in een gerandomiseerde, multicenter, open-label fase III-studie (PCYC-1130-CA) van IMBRUVICA in combinatie met obinutuzumab versus chloorambucil in combinatie met obinutuzumab. In de studie werden patiënten opgenomen van 65 jaar of ouder of < 65 jaar met co-morbiditeit, verminderde nierfunctie zoals vastgesteld aan de hand van een creatinineklaring van < 70 ml/min, of aanwezigheid van een del17p/TP53-mutatie. Patiënten (n = 229) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag te ontvangen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit, ofwel chloorambucil in een dosis van 0,5 mg/kg op de dagen 1 en 15 van elke cyclus van 28 dagen gedurende 6 cycli. In beide armen ontvingen patiënten 1.000 mg obinutuzumab op de dagen 1, 8 en 15 van de eerste cyclus, en vervolgens behandeling op de eerste dag van de 5 volgende cycli (totaal 6 cycli, elk 28 dagen). De eerste dosis obinutuzumab werd verdeeld over dag 1 (100 mg) en dag 2 (900 mg).

De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 40 tot 87 jaar), 64% was man en 96% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 (48%) of 1-2 (52%). Bij *baseline* had 52% een gevorderd klinisch stadium (Rai stadium III of IV), 32% van de patiënten had *bulky disease* (≥ 5 cm), 44% had anemie, 22% trombocytopenie, 28% had een CrCL < 60 ml/min, en de mediane *Cumulative Illness Rating Score for Geriatrics* (CIRS-G) was 4 (bereik 0 tot 12). Bij *baseline* vertoonde 65% van de patiënten met CLL/SLL hoogrisicofactoren (del17p/TP53-mutatie [18%], del11q [15%], of ongemuteerd IGHV [54%]).

De progressievrije overleving (PFS), beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, gaf een statistisch significante afname aan van 77% van het risico op overlijden of progressie in de IMBRUVICA-arm. Met een mediane follow-upduur van 31 maanden werd de mediane PFS niet bereikt in de arm met IMBRUVICA+obinutuzumab en deze was 19 maanden in de arm met chloorambucil+obinutuzumab. De resultaten van de werkzaamheid van studie PCYC-1130-CA staan in tabel 8 en de Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 7.

Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC-1130-CA

Eindpunt	IMBRUVICA+obinutuzumab N=113	chloorambucil+obinutuzumab N=116
Progressievrije overleving (PFS)[a]		
Aantal (%)voorvallen	24 (21,2)	74 (63,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	19,0 (15,1; 22,1)
HR (95%-BI)	0,23 (0,15; 0,37)	
Algeheel responspercentage (ORR)[a] (%)	88,5	73,3
CR[b]	19,5	7,8
PR[c]	69,0	65,5

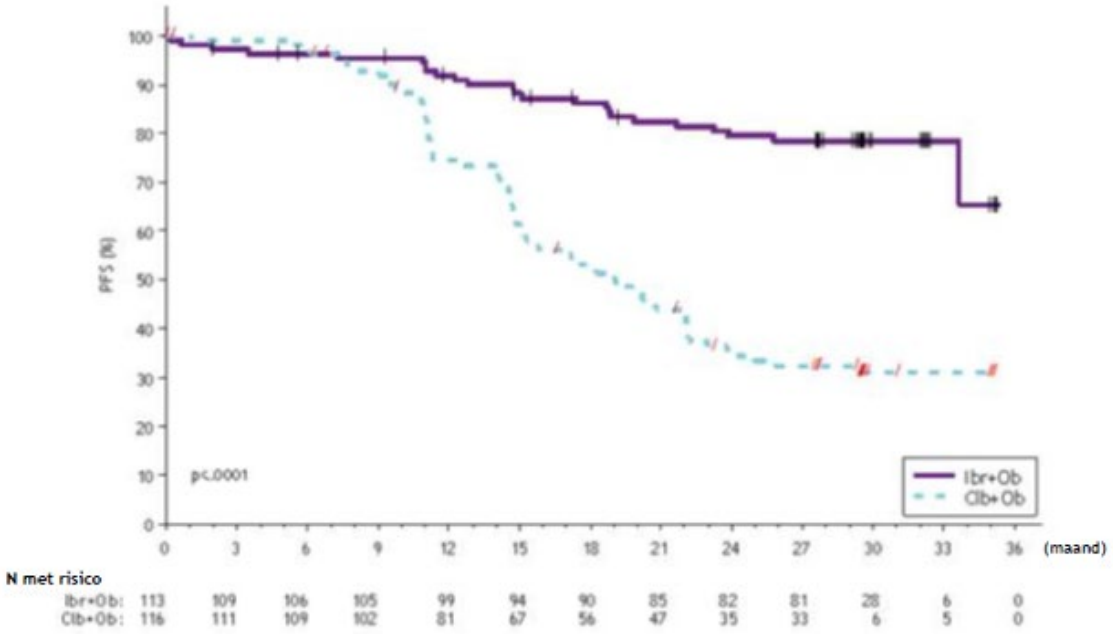
BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio*; CR = complete respons; PR = partiële respons.

[a] beoordeeld door IRC.

[b] Waarbij 1 patiënt in de IMBRUVICA+obinutuzumab-arm met een complete respons met incompleet herstel van het merg (CRi).

[c] PR=PR+nPR.

Figuur 7: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1130-CA



Het behandeleffect van ibrutinib was consistent binnen de hoogrisico-CLL/SLL-populatie (del17p/TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,15 [95%-BI (0,09; 0,27)], zoals te zien is in tabel 9. De schattingen van de 2-jaars-PFS voor de hoogrisico-CLL/SLL-populatie waren 78,8% [95%-BI (67,3; 86,7)] in de IMBRUVICA+obinutuzumab-arm en 15,5% [95%-BI (8,1; 25,2)] in de chloorambucil+obinutuzumab-arm.

Tabel 9: Subgroep-analyse van de PFS (Studie PCYC-1130-CA)

	N	*Hazard ratio*	95%-BI
Alle proefpersonen	229	0,231	0,145; 0,367
Hoogrisico (del17p/TP53/del11q/ongemuteerd IGHV)			
Ja	148	0,154	0,087; 0,270
Nee	81	0,521	0,221; 1,231
Del17p/TP53			
Ja	41	0,109	0,031; 0,380
Nee	188	0,275	0,166; 0,455
FISH			
Del17p	32	0,141	0,039; 0,506
Del11q	35	0,131	0,030; 0,573
Overig	162	0,302	0,176; 0,520
Ongemuteerd IGHV			
Ja	123	0,150	0,084; 0,269
Nee	91	0,300	0,120; 0,749
Leeftijd			
<65	46	0,293	0,122; 0,705
≥65	183	0,215	0,125; 0,372
Bulky disease			
<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 volgens CRF			
0	110	0,226	0,110; 0,464
1-2	119	0,239	0,130; 0,438

Hazard ratio op basis van niet-gestratificeerde analyse

Infusiegerelateerde reacties (alle graden) werden waargenomen bij 25% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+obinutuzumab en bij 58% van de patiënten behandeld met chloorambucil+obinutuzumab. Infusiegerelateerde reacties van graad 3 of hoger of ernstige infusiegerelateerde reacties werden waargenomen bij 3% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+obinutuzumab en bij 9% van de patiënten behandeld met chloorambucil+obinutuzumab.

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met niet eerder behandelde CLL of SLL werden verder onderzocht in een gerandomiseerde, multicenter, open-label, fase III-studie (E1912) van IMBRUVICA in combinatie met rituximab (IR) versus standaard chemotherapie met fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR). In de studie werden patiënten met CLL of SLL geïncludeerd die niet eerder behandeld waren en die 70 jaar of jonger waren. Patiënten met del17p werden van de studie uitgesloten. De patiënten (n=529) werden 2:1 gerandomiseerd om ofwel IR ofwel FCR te krijgen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Fludarabine werd toegediend in een dosis van 25 mg/m^2, en cyclofosfamide werd toegediend in een dosis van 250 mg/m^2, beide op de dagen 1, 2 en 3 van de cycli 1-6. Rituximab werd gestart in cyclus 2 bij de IR-arm en in cyclus 1 bij de FCR-arm en werd toegediend in een dosis van 50 mg/m^2 op dag 1 van de eerste cyclus, 325 mg/m^2 op dag 2 van de eerste cyclus en 500 mg/m^2 op dag 1 van de 5 volgende cycli, met een totaal van 6 cycli. Elke cyclus duurde 28 dagen.

De mediane leeftijd was 58 jaar (bereik 28 tot 70 jaar), 67% was man en 90% was blank. Alle patiënten hadden op *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1 (98%) of 2 (2%). Op *baseline* had 43% van de patiënten Rai Stadium III of IV en 59% van de patiënten had CLL/SLL met hoogrisicofactoren (TP53-mutatie [6%], del11q [22%] of ongemuteerd IGHV [53%]).

Tabel 10 toont de werkzaamheidsresultaten van E1912 met een mediane *on study* follow-upduur van 37 maanden. De Kaplan-Meier-curve voor de PFS, beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, en voor de OS staan respectievelijk in de figuren 8 en 9.

Tabel 10: Werkzaamheidsresultaten in studie E1912

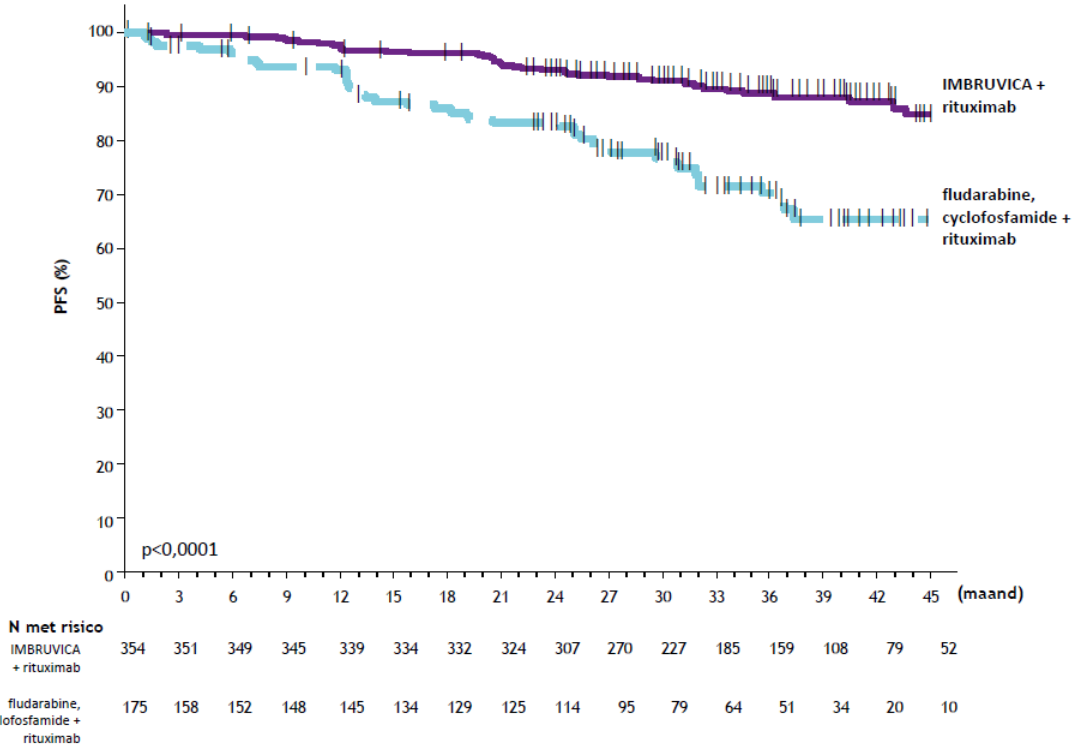
Eindpunt	**ibrutinib+rituximab (IR) N=354**	**fludarabine, cyclofosfamide en rituximab (FCR) N=175**
Progressievrije overleving		
Aantal (%) voorvallen	41 (12)	44 (25)
Ziekteprogressie	39	38
Overlijden	2	6
Mediaan (95%-BI), maanden	NE (49,4, NE)	NE (47,1, NE)
HR (95%-BI)	0,34 (0,22; 0,52)	
p-waarde[a]	<0,0001	
Algehele overleving (OS)		
Aantal (%) overlijdensgevallen	4 (1)	10 (6)
HR (95%-BI)	0,17 (0,05; 0,54)	
p-waarde[a]	0,0007	
Algeheel responspercentage (ORR)[b] (%)	96,9	85,7

[a] p-waarde uit ongestratificeerde log-rank test.

[b] beoordeeld door de onderzoeker.

HR = *hazard ratio*; NE = niet te schatten (*not estimable*)

Figuur 8: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie E1912



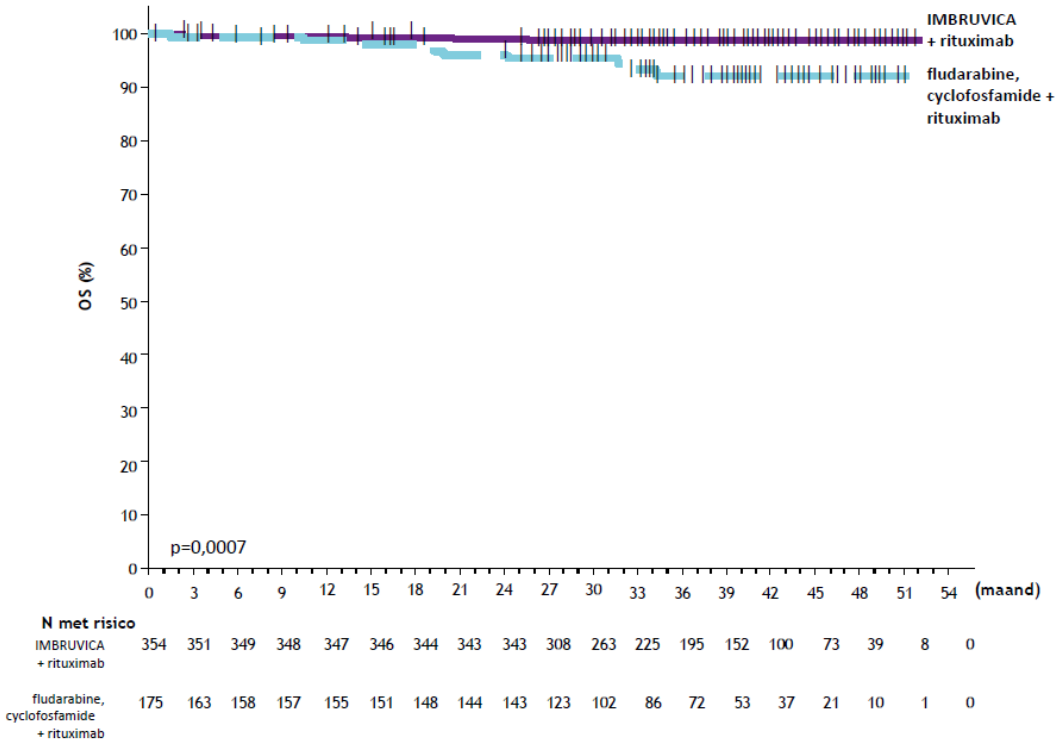
Het behandeleffect van ibrutinib was consistent binnen de hoogrisico-CLL/SLL-populatie (TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,23 [95%-BI (0,13; 0,40)], p <0,0001, zoals te zien is in tabel 11. De schattingen van de 3-jaars-PFS voor de hoogrisico-CLL/SLL-populatie waren 90,4% [95%-BI (85,4; 93,7)] in de IR-arm en 60,3% [95%-BI (46,2; 71,8)] in de FCR-arm.

Tabel 11: Subgroep-analyse van de PFS (studie E1912)

	N	*Hazard ratio*	95%-BI
Alle proefpersonen	529	0,340	0,222; 0,522
Hoogrisico (TP53/del11q/ongemuteerd IGHV)			
Ja	313	0,231	0,132; 0,404
Nee	216	0,568	0,292; 1,105
del11q			
Ja	117	0,199	0,088; 0,453
Nee	410	0,433	0,260; 0,722
Ongemuteerd IGHV			
Ja	281	0,233	0,129; 0,421
Nee	112	0,741	0,276; 1,993
Bulky disease			
<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

Hazard ratio op basis van niet-gestratificeerde analyse

Figuur 9: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT-populatie) in studie E1912



Combinatietherapie met vaste duur

De veiligheid en werkzaamheid van een therapie met vaste duur met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax versus chloorambucil in combinatie met obinutuzumab bij patiënten met niet eerder behandelde CLL werden onderzocht in een gerandomiseerde open-label fase III-studie (CLL3011). In de studie werden patiënten met niet eerder behandelde CLL opgenomen van 65 jaar of ouder en volwassen patiënten < 65 jaar met een CIRS-score > 6 of CrCL ≥ 30 tot <70 ml/min. Patiënten met een del17p- of een bekende TP53-mutatie werden uitgesloten. Patiënten (n=211) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA in combinatie met venetoclax ofwel chloorambucil in combinatie met obinutuzumab te krijgen. Patiënten in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax

kregen 3 cycli IMBRUVICA als monotherapie, gevolgd door 12 cycli IMBRUVICA in combinatie met venetoclax (waarin inbegrepen een dosistitratieschema van 5 weken). Elke cyclus duurde 28 dagen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag. Venetoclax werd dagelijks toegediend, beginnend met 20 mg gedurende 1 week, gevolgd door 1 week met elk dosisniveau van 50 mg, 100 mg en 200 mg, en vervolgens de aanbevolen dagelijkse dosis van 400 mg. Patiënten die bij randomisatie in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab waren gekomen, kregen behandeling gedurende 6 cycli. Obinutuzumab werd toegediend in een dosis van 1.000 mg op dag 1, 8 en 15 in cyclus 1. In cyclus 2 t/m 6 werd 1.000 mg obinutuzumab gegeven op dag 1. Chloorambucil werd toegediend in een dosis van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht op dag 1 en 15 van cyclus 1 t/m 6. Patiënten met bevestigde progressie op basis van de IWCLL-criteria na voltooiing van eender welk schema met vaste duur konden worden behandeld met IMBRUVICA als monotherapie.

De mediane leeftijd was 71 jaar (bereik 47 tot 93 jaar), 58% was man en 96% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 (35%), 1 (53%) of 2 (12%). Bij *baseline* vertoonde 18% van de patiënten met CLL del11q en 52% vertoonde ongemuteerd IGHV.

Bij de beoordeling op risico voor tumorlysissyndroom op *baseline* had 25% van de patiënten een hoge tumorlast. Na 3 cycli IMBRUVICA monotherapie als inleidende therapie had 2% van de patiënten een hoge tumorlast. Hoge tumorlast was gedefinieerd als een of meer lymfeklieren van ≥ 10 cm, of een of meer lymfeklieren van ≥ 5 cm en een absoluut aantal lymfocyten van ≥ 25×10^9/l.

Met een mediane *on study* follow-upduur van 28 maanden worden de werkzaamheidsresultaten voor studie CLL3011, beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, weergegeven in tabel 12, de Kaplan-Meier-curve voor de PFS wordt weergegeven in figuur 10 en de percentages MRD-negativiteit (*minimal residual disease*) worden weergegeven in tabel 13.

Tabel 12: Werkzaamheidsresultaten in studie CLL3011

Eindpunt[a]	**IMBRUVICA + venetoclax N=106**	**chloorambucil + obinutuzumab N=105**
Progressievrije overleving		
Aantal (%) voorvallen	22 (20,8)	67 (63,8)
Mediaan (95%-BI), maanden	NE (31,2; NE)	21,0 (16,6; 24,7)
HR (95%-BI)	0,22 (0,13; 0,36)	
p-waarde[b]	< 0,0001	
Percentage complete respons (%)[c]	38,7	11,4
95%-BI	(29,4; 48.0)	(5,3; 17,5)
p-waarde[d]	< 0,0001	
Algeheel responspercentage (ORR) (%)[e]	86,8	84,8
95%-BI	(80,3; 93,2)	(77,9; 91,6)

[a] op basis van beoordeling door IRC

[b] p-waarde uit gestratificeerde log-rank test

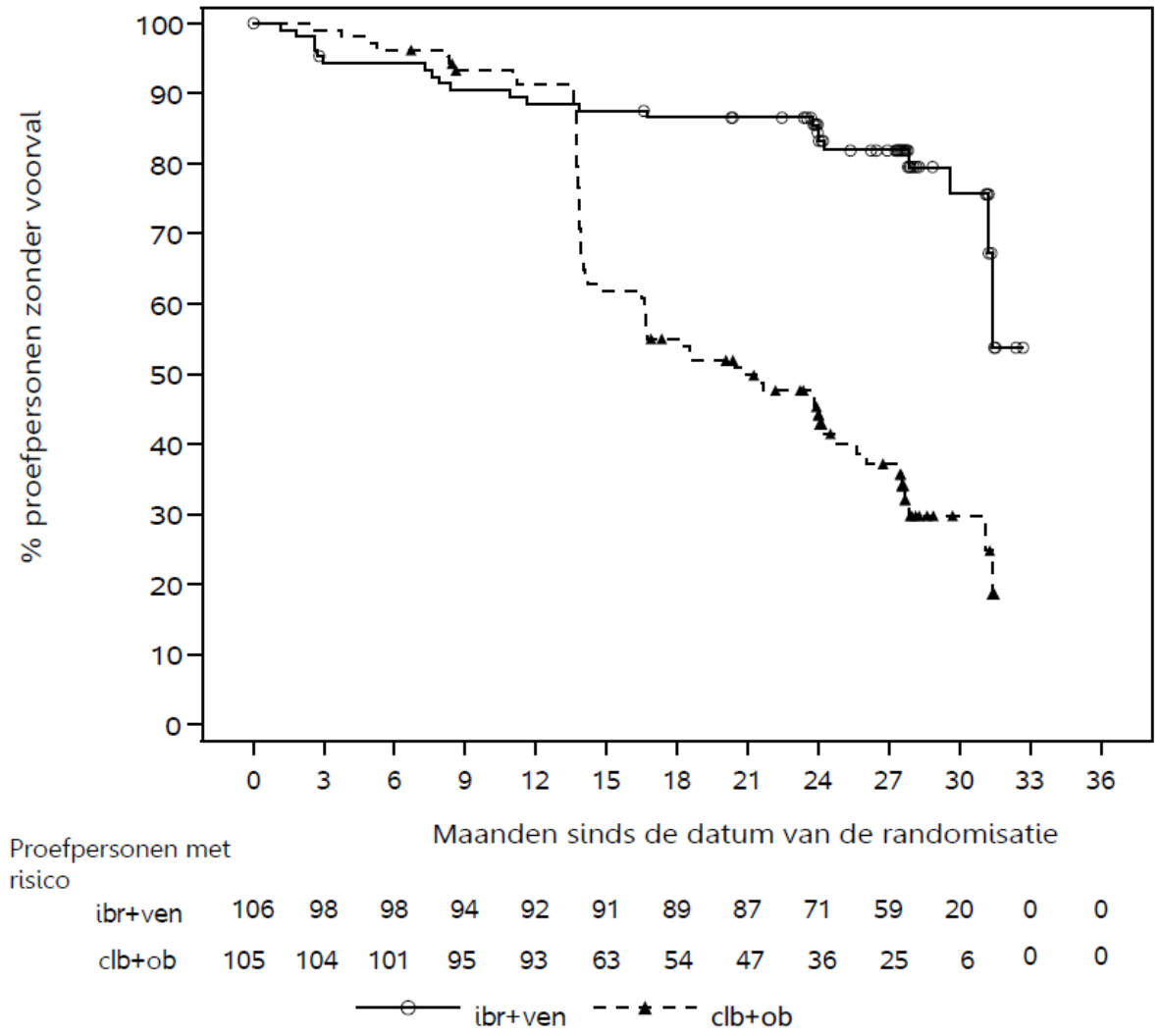
[c] omvat 3 patiënten in de IMBRUVICA + venetoclax-arm met een complete respons met incompleet herstel van het merg (Cri)

[d] p-waarde uit de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest

[e] algehele respons = CR + Cri + nPR + PR

CR = complete respons; Cri = complete respons met incompleet herstel van het merg; HR = *hazard ratio*; NE = niet evalueerbaar; nPR = nodulaire partiële respons; PR = partiële respons

Figuur 10 Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) bij patiënten met CLL in studie CLL3011



Het behandeleffect van IMBRUVICA plus venetoclax was consistent binnen de hoogrisico-CLL-populatie (TP53-mutatie, del11q, of ongemuteerd IGHV), met een PFS-HR van 0,23 [95%-BI (0,13; 0,41)].

De uiteindelijke gegevens over de algehele overleving waren nog niet beschikbaar. Met een mediane follow-up van 28 maanden was er geen significant verschil tussen de behandelarmen, met een totaal van 23 overlijdensgevallen: 11 (10,4%) in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en 12 (11,4%) in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab, met een OS-HR van 1,048 [95%-BI (0,454; 2,419)]. Na 6 maanden extra follow-up werden er respectievelijk 11 (10,4%) en 16 (15,2%) overlijdensgevallen gemeld in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en de arm met chloorambucil plus obinutuzumab, met een OS-HR geschat op 0,760 [95%-BI (0,352; 1,642]).

Tabel 13: MRD-negativiteit in studie CLL3011

	NGS-bepaling[a]		Flow-cytometrie[b]	
	IMBRUVICA + venetoclax N=106	**chloorambucil + obinutuzumab N=105**	**IMBRUVICA + venetoclax N=106**	**chloorambucil + obinutuzumab N=105**
MRD-negativiteit				
Beenmerg, n (%)	59 (55,7)	22 (21,0)	72 (67,9)	24 (22,9)
95%-BI	(46,2; 65,1)	(13,2; 28,7)	(59,0; 76,8)	(14,8; 30,9)
p-waarde	<0,0001			
Perifeer bloed, n (%)	63 (59,4)	42 (40,0)	85 (80,2)	49 (46,7)
95%-BI	(50,1; 68,8)	(30,6; 49,4)	(72,6; 87,8)	(37,1; 56,2)
MRD-negativiteit drie maanden na voltooiing van de behandeling				
Beenmerg, n (%)	55 (51,9)	18 (17,1)	60 (56,6)	17 (16,2)
95%-BI	(42,4; 61,4)	(9,9; 24,4)	(47,2; 66,0)	(9,1; 23,2)
Perifeer bloed, n (%)	58 (54,7)	41 (39,0)	65 (61,3)	43 (41,0)
95%-BI	(45,2; 64,2)	(29,7; 48,4)	(52,0; 70,6)	(31,5; 50,4)

p-waarden uit de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest. p-waarde voor het percentage MRD-negativiteit in beenmerg met behulp van NGS was de primaire MRD-analyse.

[a] op basis van drempel van 10^{-4} met behulp van een *next-generation sequencing*-bepaling (bepaling voor *sequencing* van een nieuwe generatie) (clonoSEQ)

[b] MRD werd beoordeeld met flow-cytometrie van perifeer bloed of beenmerg, afhankelijk van het centraal laboratorium. De definitie van negatieve status was < 1 CLL-cel per 10.000 leukocyten (< 1×10^4).

BI = betrouwbaarheidsinterval; NGS = *next-generation sequencing*

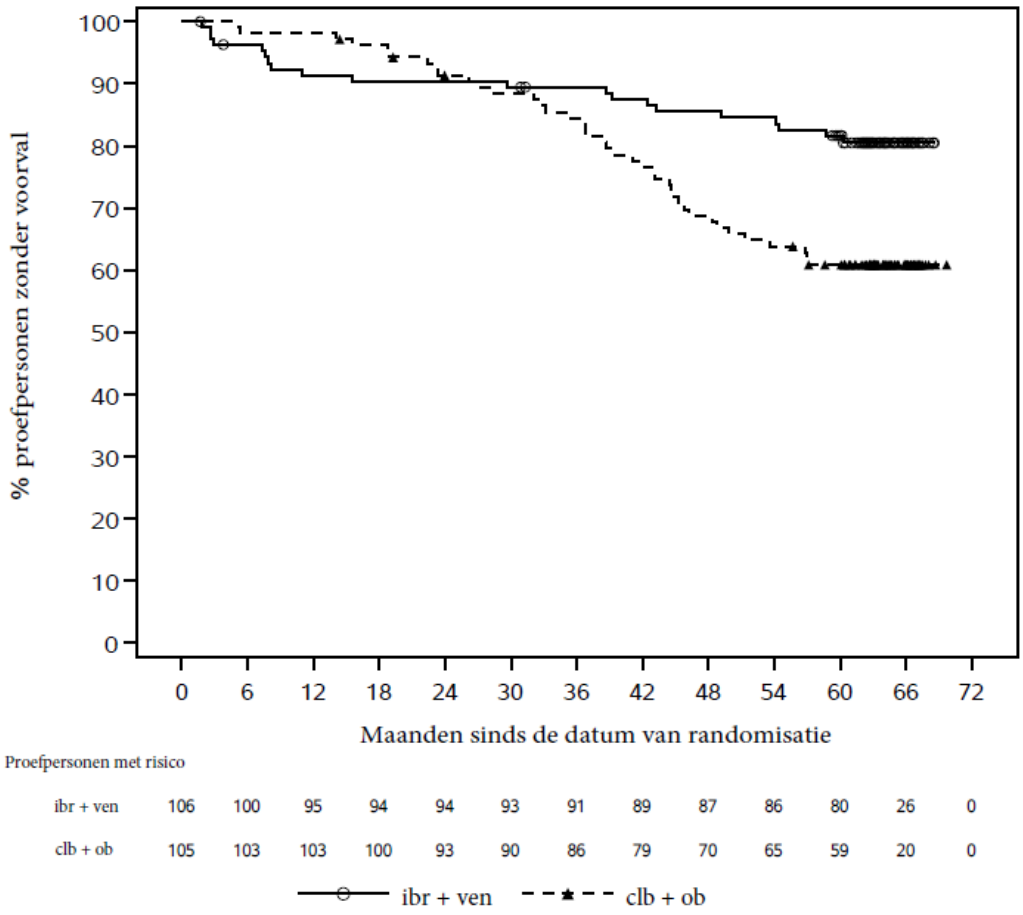
Twaalf maanden na de voltooiing van de behandeling waren de percentages MRD-negativiteit bij patiënten behandeld met IMBRUVICA plus venetoclax in perifeer bloed 49,1% (52/106) gemeten met de NGS-bepaling en 54,7% (58/106) gemeten met flowcytometrie en op het overeenkomende tijdstip bij patiënten behandeld met chloorambucil plus obinutuzumab 12,4% (13/105) gemeten met de NGS-bepaling en 16,2% (17/105) gemeten met flowcytometrie.

TLS werd gemeld bij 6 patiënten behandeld met chloorambucil plus obinutuzumab en er werd geen TLS gemeld bij IMBRUVICA in combinatie met venetoclax.

Mediane follow-up van 64 maanden
Met een mediane *on-study* follow-upduur van 64,0 maanden in studie CLL3011 werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 73% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De PFS-*hazard ratio* was 0,267 [95%-BI (0,182; 0,393), nominale p<0,0001, niet type 1-fout gecontroleerd]. Er waren 20 (18,9%) overlijdensgevallen in de arm met IMBRUVICA plus venetoclax en 40 (38,1%) in de arm met chloorambucil plus obinutuzumab overeenkomend met een HR van 0,462 (95%-BI: 0,269; 0,791, nominale p=0,0039, niet type 1-fout gecontroleerd). De mediane tijd tot de volgende behandeling werd voor de IMBRUVICA plus venetoclax-arm niet bereikt en was 65 maanden voor de chloorambucil plus obinutuzumab-arm (HR=0,233; 95%-BI: 0,130; 0,416) met 15,1% van de proefpersonen in de IMBRUVICA plus venetoclax-arm en 43,8% van de proefpersonen in de chloorambucil plus obinutuzumab-arm die met een volgende antikankerbehandeling waren gestart.

Figuur 11 toont de Kaplan-Meier curve van de OS.

Figuur 11: Kaplan-Meier-curve van de OS (ITT Populatie) bij patiënten met CLL/SLL in studie CLL3011 na 64 maanden follow-up



De veiligheid en werkzaamheid van de therapie met vaste duur met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax bij patiënten met niet eerder behandelde CLL werden verder geëvalueerd in een cohort van de multicenter fase II-studie met 2 cohorten (PCYC-1142-CA). In de studie werden niet eerder behandelde patiënten met CLL opgenomen die 70 jaar of jonger waren. Er werden 323 patiënten in de studie opgenomen, van hen werden 159 patiënten opgenomen in de combinatietherapie met vaste duur bestaande uit 3 cycli IMBRUVICA monotherapie, gevolgd door IMBRUVICA in combinatie met venetoclax gedurende 12 cycli (waarin inbegrepen een dosistitratieschema van 5 weken). Elke cyclus duurde 28 dagen. IMBRUVICA werd toegediend in een dosis van 420 mg per dag. Venetoclax werd dagelijks toegediend, beginnend met 20 mg gedurende 1 week, gevolgd door 1 week met elk dosisniveau van 50 mg, 100 mg en 200 mg, en vervolgens de aanbevolen dagelijkse dosis van 400 mg. Patiënten met bevestigde progressie op basis van de IWCLL-criteria na voltooiing van het schema met vaste duur konden worden herbehandeld met IMBRUVICA als monotherapie.

De mediane leeftijd was 60 jaar (bereik 33 tot 71 jaar), 67% was man en 92% was blank. Alle patiënten hadden bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 (69%) of 1 (31%). Bij *baseline* vertoonde 13% van de patiënten del17p, 18% met del11q, 17% met een del17p/TP53-mutatie, 56% met ongemuteerd IGHV en 19% met een complex karyotype. Bij de beoordeling op risico voor tumorlysissyndroom op *baseline* had 21% van de patiënten een hoge tumorlast.

Na 3 cycli IMBRUVICA monotherapie als inleidende therapie had 1% van de patiënten een hoge tumorlast. Hoge tumorlast was gedefinieerd als een of meer lymfeklieren van ≥ 10 cm, of een of meer lymfeklieren van ≥ 5 cm en een absoluut aantal lymfocyten van ≥ 25×10^9/l.

Met een mediane *on study* follow-upduur van 28 maanden worden de werkzaamheidsresultaten voor studie PCYC-1142-CA, beoordeeld door een IRC op basis van de IWCLL-criteria, weergegeven in tabel 14 en de percentages van MRD-negativiteit (*minimal residual disease*) worden weergegeven in tabel 15.

Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC 1142-CA (cohort met vaste duur)

Eindpunt[a]	**IMBRUVICA + venetoclax**	
	Zonder del17p (N=136)	**Alle (N=159)**
Algeheel responspercentage (ORR), n (%)[b]	130 (95,6)	153 (96,2)
95%-BI (%)	(92,1; 99,0)	(93,3; 99,2)
Percentage complete respons (%), n (%)[c]	83 (61,0)	95 (59,7)
95%-BI (%)	(52,8; 69,2)	(52,1; 67,4)
Mediane duur van CR, maanden (bereik)[d]	NE (0,03+; 24,9+)	NE (0,03+; 24,9+)

[a] op basis van beoordeling door IRC

[b] algehele respons = CR + CRi + nPR + PR

[c] omvat 3 patiënten met een complete respons met incompleet herstel van het merg (CRi)

[d] een '+'-teken geeft een *gecensorde* waarneming aan

CR = complete respons; CRi = complete respons met incompleet herstel van het merg; nPR = nodulaire partiële respons; PR = partiële respons; NE = niet evalueerbaar

Tabel 15: MRD-negativiteit in studie PCYC 1142-CA (cohort met vaste duur)

Eindpunt	**IMBRUVICA + venetoclax**	
	Zonder del17p (N=136)	**Alle (N=159)**
MRD-negativiteit		
Beenmerg, n (%)	84 (61,8)	95 (59,7)
95%-BI	(53,6; 69,9)	(52,1; 67,4)
Perifeer bloed, n (%)	104 (76,5)	122 (76,7)
95%-BI	(69,3; 83,6)	(70,2; 83,3)
MRD-negativiteit drie maanden na voltooiing van de behandeling		
Beenmerg, n (%)	74 (54,4)	83 (52,2)
95%-BI	(46,0; 62,8)	(44,4; 60,0)
Perifeer bloed, n (%)	78 (57,4)	90 (56,6)
95%-BI	(49,0; 65,7)	(48,9; 64,3)

MRD werd beoordeeld met flow-cytometrie van het perifere bloed of beenmerg, afhankelijk van het centrale laboratorium. De definitie van negatieve status was < 1 CLL-cel per 10.000 leukocyten ($< 1 \times 10^4$).
BI = betrouwbaarheidsinterval

In studie PCYC-1142-CA was het algehele responspercentage op basis van beoordeling door een IRC bij patiënten met een del17p/TP53-mutatie (n=27) 96,3%; het percentage complete respons was 55,6% en de mediane duur van de complete respons werd niet bereikt (bereik 4,3 tot 22,6 maanden). Het percentage MRD-negativiteit bij patiënten met een del17p/TP53-mutatie was 3 maanden na voltooiing van de behandeling in beenmerg en perifeer bloed respectievelijk 40,7% en 59,3%.

Bij patiënten behandeld met IMBRUVICA in combinatie met venetoclax werd geen TLS gemeld.

Patiënten met CLL die minstens één eerdere behandeling kregen
Monotherapie
De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten met CLL werden aangetoond in één niet-gecontroleerde studie en één gerandomiseerde, gecontroleerde studie. In de multicenter open-labelstudie (PCYC-1102-CA) werden 51 patiënten met gerecidiveerd of refractair CLL opgenomen, die eenmaal daags 420 mg kregen. IMBRUVICA werd toegediend tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De mediane leeftijd was 68 jaar (bereik: 37 tot 82 jaar), de mediane tijd sinds de diagnose was 80 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 4 (bereik: 1 tot 12 behandelingen). Hiervan werd 92,2% eerder behandeld met een nucleoside-analoog, 98,0% met rituximab, 86,3% met een alkylerend middel, 39,2% met bendamustine en 19,6% met ofatumumab.

Op baseline had 39,2% van de patiënten Rai stadium IV, 45,1% had *bulky disease* (≥ 5 cm), 35,3% had een 17p-deletie en 31,4% had een 11q-deletie.

ORR werd door de onderzoekers en door de IRC beoordeeld volgens de criteria van de IWCLL uit 2008. Na een mediane follow-upduur van 16,4 maanden, was de ORR volgens de IRC voor de 51 gerecidiveerde of refractaire patiënten 64,7% (95%-BI: 50,1%; 77,6%), allemaal PR. De ORR met inbegrip van PR met lymfocytose was 70,6%. De mediane tijd tot respons was 1,9 maanden. De responsduur varieerde van 3,9 tot 24,2 maanden en meer. De mediane responsduur werd niet bereikt.

Een gerandomiseerd, multicenter, open-label fase III-onderzoek met IMBRUVICA versus ofatumumab (PCYC-1112-CA) werd uitgevoerd bij patiënten met gerecidiveerd of refractair CLL. Patiënten (n = 391) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag te krijgen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit, ofwel ofatumumab tot maximaal 12 doses (300/2.000 mg). Bij 57 patiënten die gerandomiseerd waren naar ofatumumab volgde na progressie cross-over naar IMBRUVICA. De mediane leeftijd was 67 jaar (bereik: 30 tot 88 jaar), 68% was man en 90% was blank. Alle patiënten hadden op baseline een ECOG-performancestatus van 0 of 1. De mediane tijd sinds de diagnose was 91 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 13 behandelingen). Op baseline had 58% van de patiënten minstens één tumor van ≥ 5 cm. Bij 32% van de patiënten was een 17p-deletie aanwezig (waarbij 50% van de patiënten de deletie 17p/TP53-mutatie had), bij 24% een 11q-deletie en 47% van de patiënten had ongemuteerde IGHV.

De progressievrije overleving (*progression free survival*, PFS), zoals beoordeeld door de IRC op basis van de IWCLL-criteria, gaf voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een statistisch significante afname aan van 78% in het risico op overlijden of op progressie. Analyse van de OS toonde een statistisch significante afname van 57% in het risico op overlijden voor patiënten in de IMBRUVICA-arm. De werkzaamheidsresultaten van studie PCYC-1112-CA zijn weergegeven in tabel 16.

Tabel 16: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CLL (Studie PCYC-1112-CA)

Eindpunt	**IMBRUVICA N = 195**	**ofatumumab N = 196**
Mediane PFS	Niet bereikt	8,1 maanden
	HR = 0,215 [95%-BI: 0,146; 0,317]	
OS[a]	HR = 0,434 [95%-BI: 0,238; 0,789][b] HR = 0,387 [95%-BI: 0,216; 0,695][c]	
ORR[d, e] (%)	42,6	4,1
ORR met inbegrip van PR met lymfocytose[d] (%)	62,6	4,1

HR = *hazard ratio*; BI = betrouwbaarheidsinterval; ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving *(overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*); PR = partiële respons

[a] Mediane OS in beide armen niet bereikt. p < 0,005 voor OS.

[b] Patiënten gerandomiseerd naar ofatumumab werden *gecensord* als ze begonnen met IMBRUVICA – indien van toepassing.

[c] Sensitiviteitsanalyse waarin crossover-patiënten van de ofatumumab-arm op de eerste datum van de eerste dosis IMBRUVICA niet *gecensord* werden.

[d] Volgens de IRC. Herhaling van CT-scans vereist om de respons te bevestigen.

[e] Alle PR's bereikt; p < 0,0001 voor ORR.

Mediane *on-study* follow-upduur = 9 maanden

De werkzaamheid was in alle onderzochte subgroepen gelijk, ook bij patiënten met en zonder 17p-deletie, een vooraf vastgestelde stratificatiefactor (tabel 17).

Tabel 17: Subgroepanalyse van PFS (studie PCYC-1112-CA)

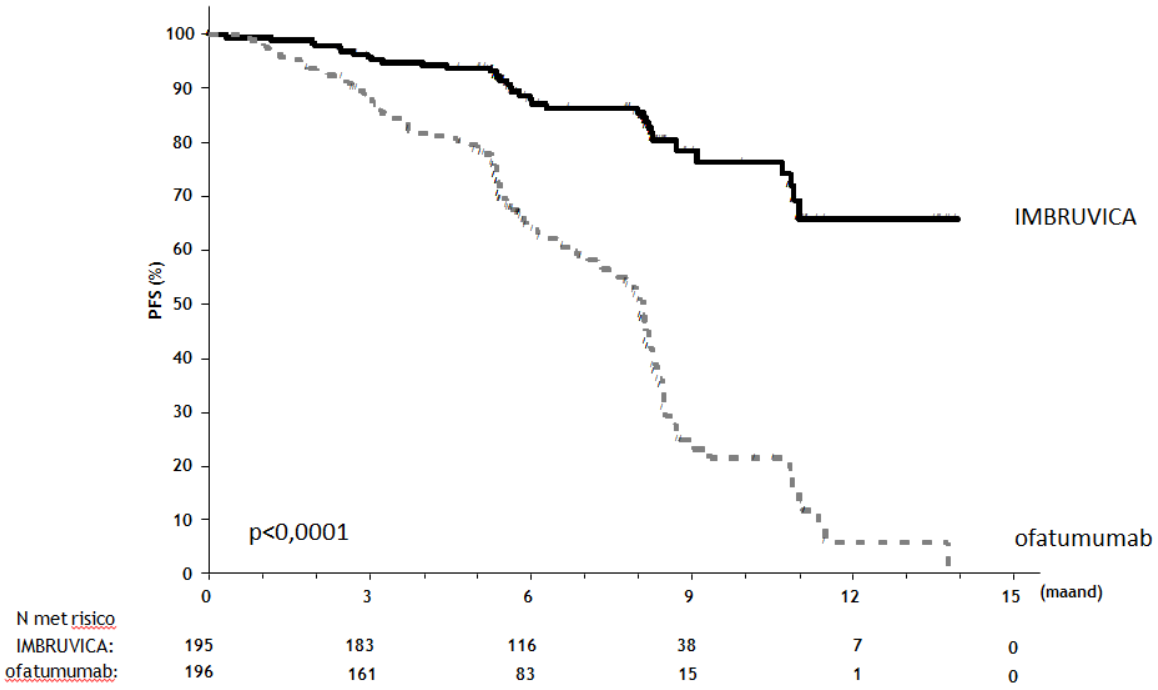
	N	**Hazard ratio**	**95%-BI**
Alle personen	391	0,210	(0,143; 0,308)
Del17P			
Ja	127	0,247	(0,136; 0,450)
Nee	264	0,194	(0,117; 0,323)

Refractaire ziekte aan purine-analoog			
Ja	175	0,178	(0,100; 0,320)
Nee	216	0,242	(0,145; 0,404)
Leeftijd			
< 65	152	0,166	(0,088; 0,315)
≥ 65	239	0,243	(0,149; 0,395)
Aantal eerdere behandelingen			
< 3	198	0,189	(0,100; 0,358)
≥ 3	193	0,212	(0,130; 0,344)
Bulky disease			
< 5 cm	163	0,237	(0,127; 0,442)
≥ 5 cm	225	0,191	(0,117; 0,311)

Hazard ratio gebaseerd op niet-gestratificeerde analyse

Figuur 12 toont de Kaplan-Meier-curve voor PFS.

Figuur 12: Kaplan-Meier-curve voor PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1112-CA

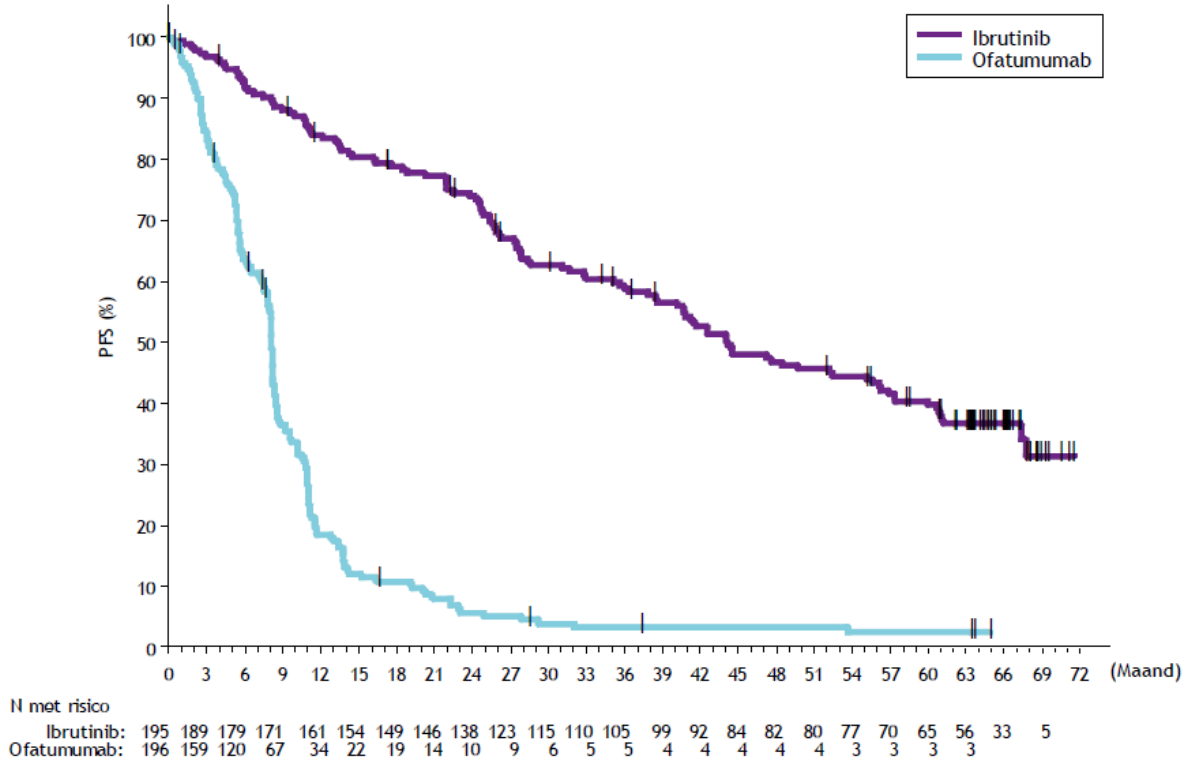


Eindanalyse bij 65 maanden follow-up

Met een mediane *on study* follow-upduur van 65 maanden in studie PCYC-1112-CA werd voor patiënten in de IMBRUVICA-arm een afname van het risico op overlijden of progressie gezien van 85% op basis van beoordeling door de onderzoeker. De mediane PFS, door de onderzoeker beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, was 44,1 maanden [95%-BI (38,47; 56,18)] in de IMBRUVICA-arm en 8,1 maanden [95%-BI (7,79; 8,25)] in de ofatumumab-arm; HR = 0,15 [95%-BI (0,11; 0,20)]. De bijbehorende Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 13. De ORR - op basis van het oordeel van de onderzoeker - was 87,7% in de IMBRUVICA-arm, tegenover 22,4% in de ofatumumab-arm. Op het moment van de eindanalyse ontvingen in totaal 133 proefpersonen (67,9%) van de 196 die oorspronkelijk door randomisatie een behandeling met ofatumumab kregen, een *cross-over*-behandeling met ibrutinib. De mediane PFS2 (tijd van randomisatie tot PFS-*event* na de eerstvolgende anti-neoplastische behandeling), door de onderzoeker beoordeeld op basis van de IWCLL-criteria, was 65,4 maanden [95%-BI (51,61; niet schatbaar)] in de IMBRUVICA-arm en 38,5 maanden [95%-BI (19,98; 47,24)] in de ofatumumab-arm; HR = 0,54 [95%-BI (0,41; 0,71)]. De mediane OS was 67,7 maanden (95%-BI (61,0; niet schatbaar)] in de IMBRUVICA-arm.

Het behandeleffect van ibrutinib in studie PCYC-1112-CA was consistent bij hoogrisicopatiënten met een deletie 17p/TP53-mutatie, deletie 11q en/of ongemuteerd IGHV.

Figuur 13: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1112-CA bij eindanalyse met 65 maanden follow-up



Combinatietherapie
De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij patiënten die eerder behandeld waren voor CLL werden verder beoordeeld in een gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde fase III-studie met IMBRUVICA in combinatie met BR versus placebo + BR (studie CLL3001). Patiënten (n = 578) werden 1:1 gerandomiseerd naar ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag, of naar placebo in combinatie met BR tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Alle patiënten kregen BR gedurende maximaal zes 28-daagse cycli. De dosis bendamustine was 70 mg/m^2 als intraveneus infuus gedurende 30 minuten op de dagen 2 en 3 van cyclus 1, en op de dagen 1 en 2 van cyclus 2 tot 6, gedurende maximaal 6 cycli. De dosis rituximab die werd gegeven was 375 mg/m^2 op dag 1 van de eerste cyclus, en 500 mg/m^2 op dag 1 van cyclus 2 tot 6. Bij negentig patiënten gerandomiseerd naar placebo + BR volgde cross-over naar IMBRUVICA na ziekteprogressie bevestigd door de IRC. De mediane leeftijd was 64 jaar (bereik: 31 tot 86 jaar), 66% was man en 91% was blank. Op baseline hadden alle patiënten een ECOG-*performance* status van 0 of 1. De mediane tijd vanaf diagnose was 6 jaar en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 11 behandelingen). Op baseline had 56% van de patiënten ten minste één tumor van ≥ 5 cm, 26% had del11q.

Progressievrije overleving (PFS) werd beoordeeld door de IRC volgens de IWCLL-criteria. Werkzaamheidsresultaten voor studie CLL3001 zijn weergegeven in tabel 18.

Tabel 18: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met CLL (studie CLL3001)

Eindpunt	IMBRUVICA + BR N=289	placebo + BR N=289
PFS[a]		
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	13,3 (11,3; 13,9)
	HR=0,203 [95%-BI: 0,150, 0,276]	
ORR[b] %	82,7	67,8
OS[c]	HR=0,628 [95%-BI: 0,385, 1,024]	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HR = *hazard ratio;* ORR = algeheel responspercentage (*overall response rate*); OS = algehele overleving *(overall survival*); PFS = progressievrije overleving (*progression free survival*)

[a] Beoordeeld door de IRC.

[b] Beoordeeld door de IRC, ORR (complete respons, complete respons met onvolledig beenmergherstel, nodulaire partiële respons, partiële respons).

[c] Mediane OS in beide armen niet bereikt.

WM

Monotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij WM (lymfoplasmacytair lymfoom met excretie van IgM) werden geëvalueerd in een multicenter, eenarmige open-labelstudie met 63 eerder behandelde patiënten. De mediane leeftijd was 63 jaar (bereik: 44 tot 86 jaar), 76% was man en 95% was blank. Alle patiënten hadden op baseline een ECOG-performancestatus van 0 of 1. De mediane tijd sinds de diagnose was 74 maanden en het mediane aantal eerdere behandelingen was 2 (bereik: 1 tot 11 behandelingen). Op baseline was de mediane IgM-waarde in serum 3,5 g/dl en 60% van de patiënten had anemie (hemoglobine ≤ 11 g/dl of 6,8 mmol/l).

IMBRUVICA werd oraal toegediend in een dosis van 420 mg eenmaal per dag, tot ziekteprogressie of tot onaanvaardbare toxiciteit. Het primaire eindpunt van deze studie was ORR, beoordeeld door de onderzoeker. De ORR en DOR werden beoordeeld met gebruikmaking van criteria die zijn overgenomen van de *Third International Workshop of WM*. De respons op IMBRUVICA is weergegeven in tabel 19.

Tabel 19: ORR en DOR bij patiënten met WM

	Totaal (N=63)
ORR (%)	87,3
95%-BI (%)	(76,5; 94,4)
VGPR (%)	14,3
PR (%)	55,6
MR (%)	17,5
Mediane DOR in maanden (bereik)	NB (0,03+; 18,8+)

BI = betrouwbaarheidsinterval; DOR = responsduur (*duration of response*); NB = niet bereikt; MR = *minor response*; PR = partiële respons; VGPR = *very good partial response*; ORR = MR+PR+VGPR
Mediane *on-study* follow-upduur =14,8 maanden

De mediane tijd tot respons was 1,0 maand (bereik: 0,7-13,4 maanden).
De resultaten betreffende de werkzaamheid werden ook beoordeeld door een IRC; deze beoordeling liet een ORR zien van 83%, met een VGPR-percentage van 11% en een PR-percentage van 51%.

Combinatietherapie

De veiligheid en werkzaamheid van IMBRUVICA bij WM werden verder onderzocht bij patiënten met therapienaïeve of eerder behandelde WM in een gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde fase III-studie van IMBRUVICA in combinatie met rituximab versus placebo in combinatie met rituximab (PCYC-1127-CA). Patiënten (n=150) werden 1:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 420 mg per dag ofwel placebo in combinatie met rituximab te ontvangen tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Rituximab werd wekelijks toegediend in een dosis van 375 mg/m^2 gedurende 4 opeenvolgende weken (week 1-4), gevolgd door een tweede kuur van wekelijks rituximab gedurende 4 opeenvolgende weken (week 17-20).

De mediane leeftijd was 69 jaar (bereik 36 tot 89 jaar), 66% was man en 79% was blank. Bij *baseline* had 93% van de patiënten een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1, en 7% van de patiënten had bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 2. Vijfenveertig procent van de patiënten was therapienaïef en 55% van de patiënten was eerder behandeld. De mediane tijd sinds de diagnose was 52,6 maanden (therapienaïeve patiënten = 6,5 maanden en eerder behandelde patiënten = 94,3 maanden). Onder de eerder behandelde patiënten was het mediane aantal eerdere behandelingen 2 (bereik 1 tot 6 behandelingen). Bij *baseline* was de mediane waarde voor serum-IgM 3,2 g/dl (bereik 0,6 tot 8,3 g/dl), 63% van de patiënten was anemisch (hemoglobine ≤ 11 g/dl of 6,8 mmol/l) en MYD88 L265P-mutaties waren aanwezig bij 77% van de patiënten, afwezig bij 13% van de patiënten, en bij 9% van de patiënten kon de mutatiestatus niet bepaald worden.

Bij de primaire analyse, met een mediane follow-up van 26,5 maanden, was de door een IRC beoordeelde PFS-*hazard ratio* 0,20 [95%-BI (0,11; 0,38)]. De PFS-*hazard ratio*'s voor therapienaïeve patiënten, eerder behandelde patiënten en patiënten met of zonder MYD88 L265P-mutaties waren consistent met de PFS-*hazard ratio* voor de ITT-populatie.

Infusiegerelateerde reacties van graad 3 of 4 werden waargenomen bij 1% van de patiënten behandeld met IMBRUVICA+rituximab en bij 16% van de patiënten behandeld met placebo+rituximab.

Opleving van de tumor in de vorm van toename van IgM trad op bij 8,0% van de proefpersonen in de IMBRUVICA+rituximab-arm en bij 46,7% van de proefpersonen in de placebo+rituximab-arm.

Eindanalyse bij 63 maanden follow-up
De werkzaamheidsresultaten zoals beoordeeld door een IRC op het moment van de eindanalyse van studie PCYC-1127-CA, met een algehele follow-up van 63 maanden, zijn weergegeven in tabel 20. De Kaplan-Meier-curve voor de PFS is weergegeven in figuur 14. De PFS-*hazard ratio*'s voor therapienaïeve patiënten (0,31 [95%-BI (0,14; 0,69)]) en eerder behandelde patiënten (0,22 [95%-BI (0,11; 0,43)]) waren consistent met de PFS-*hazard ratio* voor de ITT-populatie.

Tabel 20: Werkzaamheidsresultaten in studie PCYC-1127-CA (eindanalyse*)

Eindpunt	**IMBRUVICA+R N=75**	**Placebo+R N=75**
Progressievrije overleving[a,b]		
Aantal (%) voorvallen	22 (29)	50 (67)
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	20,3 (13,0; 27,6)
HR (95%-BI)	0,25 (0,15; 0,42)	
P-waarde	<0,0001	
Tijd tot volgende behandeling		
Mediaan (95%-BI), maanden	Niet bereikt	18,1 (11,1; 33,1)
HR (95%-BI)	0,1 (0,05; 0,21)	
Beste algehele respons (%)		
CR	1,3	1,3
VGPR	29,3	4,0
PR	45,3	25,3
MR	16,0	13,3
Algeheel responspercentage (CR, VGPR, PR, MR)[c] (%)	69 (92,0)	33 (44,0)
Mediane duur van de algehele respons, maanden (bereik)	Niet bereikt (2,7; 58,9+)	27,6 (1,9; 55,9+)
Responspercentage (CR, VGPR, PR)[c,d] (%)	57 (76,0)	23 (30,7)
Mediane duur van de respons, maanden (bereik)	Niet bereikt (1,9+; 58,9+)	Niet bereikt (4,6; 49,7+)
Percentage aanhoudende verbetering in hemoglobine[c,e] (%)	77,3	42,7

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; HR = *hazard ratio*; MR = *minor response*; PR = partiële respons; R = Rituximab; VGPR = *very good partial response*

* Mediane *on-study* follow-upduur = 49,7 maanden.

[a] Beoordeeld door IRC.

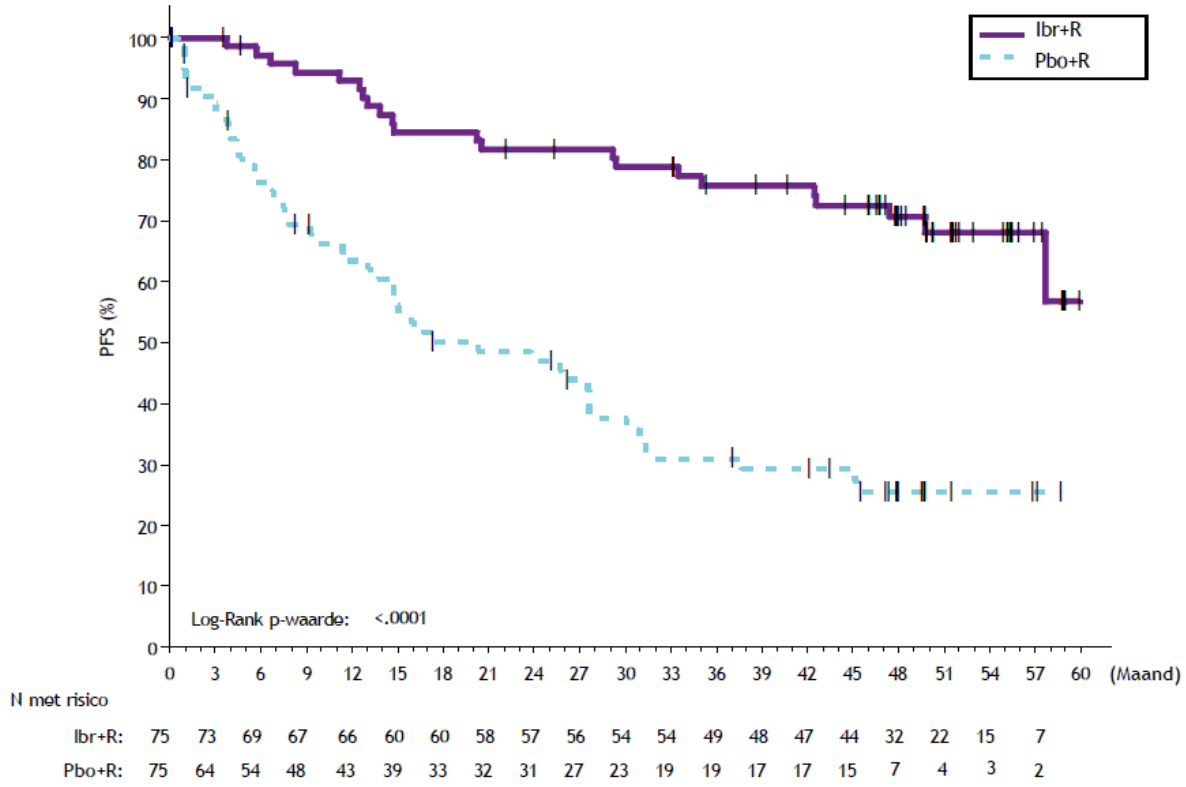
[b] Schattingen van de 4-jaars PFS waren 70,6% [95%-BI (58,1; 80,0)] in de IMBRUVICA + R-arm versus 25,3% [95%-BI (15,3; 36,6)] in de placebo + R-arm.

[c] p-waarde geassocieerd met responspercentage was < 0,0001.

[d] Het responspercentage was bij therapienaïeve patiënten 76% in de IMBRUVICA + R-arm en 41% in de placebo + R-arm. Bij eerder behandelde patiënten was dit respectievelijk 76% en 22%.

[e] Gedefinieerd als een toename van ≥ 2 g/dl t.o.v. *baseline*, ongeacht de waarde op *baseline*, of een toename tot >11 g/dl met een verbetering van ≥0,5 g/dl als de *baseline*-waarde ≤11 g/dl was.

Figuur 14: Kaplan-Meier-curve van de PFS (ITT-populatie) in studie PCYC-1127-CA (eindanalyse)



Studie PCYC-1127-CA had een afzonderlijke monotherapie-arm met 31 patiënten met eerder behandelde WM, bij wie eerdere rituximab-bevattende therapie had gefaald en die IMBRUVICA-monotherapie ontvingen. De mediane leeftijd was 67 jaar (bereik 47 tot 90 jaar). Eenentachtig procent van de patiënten had bij *baseline* een ECOG-*performancestatus* van 0 of 1 en 19% had een *baseline*-ECOG-*performancestatus* van 2. Het mediane aantal eerdere behandelingen was 4 (bereik tot 7 behandelingen). Met een algehele follow-up van 61 maanden, was het responspercentage, door de IRC beoordeeld, in de monotherapie-arm van studie PCYC-1127-CA 77% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR). De mediane duur van de respons was 33 maanden (bereik 2,4 tot 60,2+ maanden). Het algehele responspercentage door de IRC waargenomen in de monotherapie-arm was 87% (0% CR, 29% VGPR, 48% PR, 10% MR). De mediane duur van algehele respons was 39 maanden (bereik 2,07 tot 60,2+ maanden).

<u>Pediatrische patiënten</u>

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van IMBRUVICA bij pediatrische en jongvolwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom werden beoordeeld in een tweedelige, multicenter, open-label fase III-studie (LYM3003) met IMBRUVICA in combinatie met ofwel rituximab, ifosfamide, carboplatine, etoposide en dexamethason (RICE)-combinatietherapie,

ofwel rituximab, vincristine, ifosfamide, carboplatine, idarubicine en dexamethason (RVICI)-combinatietherapie, als achtergrondtherapie.

In deel 1 van de studie (21 patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar) werd onderzocht welke dosis zou worden gebruikt in deel 2 (51 patiënten in de leeftijd van 3 tot 19 jaar) (zie rubriek 5.2).

In deel 2 werden patiënten 2:1 gerandomiseerd om ofwel IMBRUVICA 440 mg/m^2 per dag (leeftijd jonger dan 12 jaar) of 329 mg/m^2 (leeftijd 12 jaar en ouder) met achtergrondtherapie, ofwel alleen achtergrondtherapie te krijgen tot voltooiing van 3 behandelcycli, transplantatie, ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Aan het primaire eindpunt 'superioriteit van de gebeurtenisvrije overleving (*event-free survival*, EFS)' werd niet voldaan, hetgeen suggereert dat de toevoeging van ibrutinib aan RICE of RVICI geen extra voordeel oplevert (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Ibrutinib wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, met een mediane T_{max} van 1 tot 2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid in nuchtere toestand (n = 8) was 2,9% (90%-BI = 2,1 - 3,9) en verdubbelde bij combinatie met een maaltijd. De farmacokinetiek van ibrutinib verschilt niet significant tussen patiënten met verschillende typen B-celmaligniteiten. De blootstelling aan ibrutinib wordt hoger bij doses tot 840 mg. De *steady state* AUC die bij patiënten met 560 mg werd waargenomen is (gemiddelde ± standaarddeviatie) 953 ± 705 ng.uur/ml. Toediening van ibrutinib in nuchtere toestand resulteerde in ongeveer 60% van de blootstelling (AUC_{last}) ten opzichte van ofwel 30 minuten voor ofwel 30 minuten na (gevoede toestand) of 2 uur na een vetrijk ontbijt.

Ibrutinib heeft een pH-afhankelijke oplosbaarheid, met een lagere oplosbaarheid bij een hogere pH. Bij gezonde proefpersonen die in nuchtere toestand een enkelvoudige dosis van 560 mg ibrutinib kregen toegediend nadat ze gedurende 5 dagen eenmaal daags 40 mg omeprazol hadden ingenomen, waren de ratio's van de geometrische gemiddelden (90% BI) ten opzichte van ibrutinib alleen 83% (68-102%), 92% (78-110%) en 38% (26-53%) voor respectievelijk de AUC_{0-24}, AUC_{last} en C_{max}.

Distributie
In vitro bedroeg de reversibele binding van ibrutinib aan menselijk plasma-eiwit 97,3%, onafhankelijk van de concentratie in het bereik van 50 tot 1.000 ng/ml. Het schijnbare verdelingsvolume in de *steady state* ($V_{d, ss}$/F) was ongeveer 10.000 liter.

Metabolisme
Ibrutinib wordt hoofzakelijk omgezet door CYP3A4, waarbij een dihydrodiolmetaboliet wordt geproduceerd met een remmende activiteit op BTK die ongeveer 15 maal zo laag is als die van ibrutinib zelf. De betrokkenheid van CYP2D6 bij het metabolisme van ibrutinib blijkt minimaal te zijn.

Daarom zijn er geen voorzorgsmaatregelen noodzakelijk bij patiënten met verschillende CYP2D6-genotypes.

Eliminatie
De schijnbare klaring (CL/F) is ongeveer 1.000 liter per uur. De halfwaardetijd van ibrutinib is 4 tot 13 uur.
Na een eenmalige orale toediening van radioactief gelabeld [^{14}C]-ibrutinib aan gezonde personen werd ongeveer 90% van de radioactiviteit binnen 168 uur uitgescheiden, waarbij het grootste deel (80%) werd uitgescheiden met de feces en < 10% in de urine. Onveranderd ibrutinib was verantwoordelijk voor ongeveer 1% van het radioactief gelabelde uitscheidingsproduct in de feces en werd niet teruggevonden in de urine.

Speciale patiëntgroepen

Ouderen
Populatiefarmacokinetiek gaf aan dat leeftijd de klaring van ibrutinib uit de circulatie niet significant beïnvloedt.

Pediatrische patiënten
Uit farmacokinetische gegevens blijkt dat de blootstelling aan ibrutinib bij kinderen met gerecidiveerd of refractair rijpe-B-cel-non-hodgkinlymfoom in de leeftijd van 12 jaar en ouder die een dagelijkse dosis van 329 mg/m^2 kregen en bij kinderen in de leeftijd van 3 jaar tot aan 12 jaar die een dagelijkse dosis van 440 mg/m^2 kregen, in het algemeen binnen het blootstellingsbereik lag dat werd waargenomen bij volwassen patiënten die een dagelijkse dosis van 560 mg toegediend kregen.

Geslacht
Populatiefarmacokinetische gegevens gaven aan dat geslacht de klaring van ibrutinib uit de circulatie niet significant beïnvloedt.

Ras
Er zijn onvoldoende gegevens om het eventuele effect van ras op de farmacokinetiek van ibrutinib te beoordelen.

Lichaamsgewicht
Populatiefarmacokinetische gegevens gaven aan dat het lichaamsgewicht (bereik: 41-146 kg; gemiddelde [SD]: 83 [19 kg]) een verwaarloosbaar effect had op de klaring van ibrutinib uit de circulatie.

Nierinsufficiëntie
Ibrutinib wordt slechts minimaal via de nieren geklaard; de uitscheiding van metabolieten met de urine is < 10% van de dosis. Er zijn tot op heden geen specifieke studies verricht bij personen met nierinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of dialysepatiënten (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Ibrutinib wordt omgezet in de lever. Een leverinsufficiëntiestudie werd uitgevoerd bij patiënten zonder kanker, die in nuchtere toestand een eenmalige dosis van 140 mg van het geneesmiddel kregen toegediend. Het effect van de verminderde leverfunctie varieerde aanzienlijk tussen individuen maar gemiddeld werd een 2,7-, 8,2- en 9,8-voudige toename van de blootstelling aan ibrutinib (AUC_{last}) waargenomen bij personen met respectievelijk lichte (n = 6, Child-Pugh klasse A), matig ernstige (n = 10, Child-Pugh klasse B) en ernstige leverinsufficiëntie (n = 8, Child-Pugh klasse C). De vrije ibrutinibfractie nam ook toe met de mate van insufficiëntie, met respectievelijk 3,0; 3,8 en 4,8% bij personen met lichte, matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie, tegenover 3,3% in het plasma van gepaarde gezonde controles in deze studie. De overeenkomstige toename in blootstelling aan ongebonden ibrutinib ($AUC_{unbound,\ last}$) wordt geschat 4,1-, 9,8- en 13-voudig te zijn bij personen met respectievelijk lichte, matig ernstige en ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdige toediening met transportsubstraten/-remmers
In vitro-studies gaven aanwijzingen dat ibrutinib geen substraat is van P-gp, noch van andere belangrijke transporters, met uitzondering van OCT2. De dihydrodiolmetaboliet en andere metabolieten zijn P-gp-substraten. Ibrutinib is *in vitro* een remmer van P-gp en van BCRP (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De volgende ongewenste effecten werden gezien in studies van 13 weken bij ratten en honden. Er werd aangetoond dat ibrutinib gastro-intestinale effecten induceerde (zachte feces/diarree en/of ontsteking) en lymfoïde depletie bij ratten en honden met in beide diersoorten een *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL) van 30 mg/kg/dag. Gebaseerd op gemiddelde blootstelling (AUC) bij

de klinische dosis van 560 mg/dag, waren de AUC-ratio's bij de NOAEL respectievelijk 2,6 en 21 bij mannelijke en vrouwelijke ratten; en 0,4 en 1,8 bij mannelijke en vrouwelijke honden. De *Lowest Observed Effect Level* (LOEL) (60 mg/kg/dag) marges waren bij de mannetjeshonden 3,6 maal en bij vrouwtjeshonden 2,3 maal verhoogd. Bij ratten werd een matig ernstige atrofie van de kliercellen in de pancreas (beschouwd als ongewenst) waargenomen bij doses van ≥ 100 mg/kg bij mannelijke ratten (2,6-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge) en deze werd niet waargenomen bij vrouwelijke ratten bij doses tot maximaal 300 mg/kg/dag (21,3-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge). Bij vrouwtjesratten die ≥ 100 mg/kg/dag kregen (20,3-voudige verhoging van de AUC-blootstellingsmarge) werd een lichte afname gezien van trabeculair en corticaal bot. Alle bevindingen op het maag-darmkanaal, lymfoïd weefsel en bot herstelden na een herstelperiode van 6 tot 13 weken. De bevindingen in de pancreas herstelden gedeeltelijk tijdens vergelijkbare herstelperiodes.

Er zijn geen toxiciteitsstudies uitgevoerd bij juveniele dieren.

Carcinogeniteit/genotoxiciteit
Ibrutinib was niet carcinogeen in een 6 maanden durende studie bij transgene (Tg.rasH2) muizen bij orale doses tot 2.000 mg/kg/dag met een blootstellingsmarge van ongeveer 23 (mannetjes) tot 37 (vrouwtjes) keer de AUC van ibrutinib bij mensen bij een dagelijkse dosis van 560 mg. Ibrutinib heeft geen genotoxische eigenschappen in testen met bacteriën, zoogdiercellen of muizen.

Reproductietoxiciteit
Bij zwangere ratten werd ibrutinib in een dosis van 80 mg/kg/dag geassocieerd met een verhoogd post-implantatieverlies en een verhoogd aantal malformaties van de viscera (hart en grootste bloedvaten) en skeletvariaties bij een blootstellingsmarge die 14 maal hoger was dan de AUC bij patiënten bij een dagelijkse dosis van 560 mg. In een dosis van ≥ 40 mg/kg/dag werd ibrutinib geassocieerd met verlaagde foetale gewichten (AUC-ratio van ≥ 5,6 ten opzichte van de dagelijkse dosis van 560 mg bij patiënten). Bijgevolg was de foetale NOAEL 10 mg/kg/dag (ongeveer 1,3 maal de AUC van ibrutinib bij een dosis van 560 mg per dag) (zie rubriek 4.6).

Bij zwangere konijnen werd ibrutinib in een dosis van 15 mg/kg/dag of hoger geassocieerd met skeletafwijkingen (gefuseerde sternebrae) en ibrutinib in een dosis van 45 mg/kg/dag werd geassocieerd met verhoogd post-implantatieverlies. Ibrutinib veroorzaakte malformaties bij konijnen in een dosis van 15 mg/kg/dag (ongeveer 2,0 maal de blootstelling (AUC) bij patiënten met MCL aan wie ibrutinib 560 mg per dag werd toegediend en 2,8 maal de blootstelling bij patiënten met CLL of WM die ibrutinib ontvingen in een dosis van 420 mg per dag). Bijgevolg was de foetale NOAEL 5 mg/kg/dag (ongeveer 0,7 maal de AUC van ibrutinib in een dosis van 560 mg per dag) (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid
Er zijn geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid of de reproductieve capaciteiten bij mannelijke of vrouwelijke ratten tot en met de maximale geteste dosis, 100 mg/kg/dag (HED 16 mg/kg/dag).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose
Povidon
Natriumlaurylsulfaat (E487)

Filmomhulling
IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten en IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
Macrogol
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Zwart ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
Macrogol
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Zwart ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten
Macrogol
Polyvinylalcohol
Talk
Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Twee blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC) gelamineerd met polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/aluminium met elk 7 filmomhulde tabletten in 1 kartonnen wallet. Elk doosje bevat 2 wallets (28 filmomhulde tabletten).

Twee blisterverpakkingen van polyvinylchloride (PVC) gelamineerd met polychloortrifluorethyleen (PCTFE)/aluminium met elk 5 filmomhulde tabletten in 1 kartonnen wallet. Elk doosje bevat 3 wallets (30 filmomhulde tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

IMBRUVICA 140 mg filmomhulde tabletten
EU/1/14/945/007 – 28 tabletten (2 wallets van 14)
EU/1/14/945/008 – 30 tabletten (3 wallets van 10)

IMBRUVICA 280 mg filmomhulde tabletten
EU/1/14/945/009 – 28 tabletten (2 wallets van 14)
EU/1/14/945/010 – 30 tabletten (3 wallets van 10)

IMBRUVICA 420 mg filmomhulde tabletten
EU/1/14/945/011 – 28 tabletten (2 wallets van 14)
EU/1/14/945/005 – 30 tabletten (3 wallets van 10)

IMBRUVICA 560 mg filmomhulde tabletten
EU/1/14/945/012 – 28 tabletten (2 wallets van 14)
EU/1/14/945/006 – 30 tabletten (3 wallets van 10)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 oktober 2014
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

14/09/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.