**Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019**

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Duvelisib (Copiktra®)*

Secura Bio Limited

## Modul 4 A

*Erwachsene Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

**Seite**

**Tabellenverzeichnis ... 4**
**Abbildungsverzeichnis ... 16**
**Abkürzungsverzeichnis ... 18**
**4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 22**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 23
4.2 Methodik ... 38
4.2.1 Fragestellung ... 38
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 40
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 46
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 48
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 69
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 70
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 82
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 83
4.3.1.3.2 Mortalität – RCT ... 86
4.3.1.3.3 Morbidität – Ansprechen – RCT ... 95

4.3.1.3.3.1 Gesamtansprechrate: ORR ... 100
4.3.1.3.3.2 Bestes Gesamtansprechen: BOR ... 107
4.3.1.3.3.3 Lymphknoten-Ansprechrate: LNRR ... 108
4.3.1.3.4 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT ... 111
4.3.1.3.5 Morbidität – B-Symptomatik – RCT ... 121
4.3.1.3.6 Morbidität – EQ-5D-VAS – RCT ... 127
4.3.1.3.7 Lebensqualität – FACIT-F – RCT ... 133
4.3.1.3.8 Sicherheit – RCT ... 139
4.3.1.3.8.1 Gesamtrate UE ... 142
4.3.1.3.8.2 Time-to-Event (TTE): UE ... 148
4.3.1.3.8.3 Gesamtrate UE nach Schweregrad ... 155
4.3.1.3.8.4 TTE: UE nach Schweregrad ... 164
4.3.1.3.8.5 AESI ... 177
4.3.1.3.8.6 Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UEs ... 246
4.3.1.3.8.7 TTE: Therapieabbruch aufgrund von UEs ... 251
4.3.1.3.8.8 Gesamtrate SUE ... 253
4.3.1.3.8.9 TTE: SUE ... 257
4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT ... 261
4.3.1.3.9.1 Mortalität – RCT ... 265
4.3.1.3.9.2 Morbidität − Ansprechen – RCT ... 268
4.3.1.3.9.3 Morbidität − PFS – RCT ... 281
4.3.1.3.9.4 Morbidität − B-Symptomatik – RCT ... 295
4.3.1.3.9.5 Morbidität − EQ-5D-VAS – RCT ... 296
4.3.1.3.9.6 Lebensqualität − FACIT-F – RCT ... 297
4.3.1.3.9.7 Sicherheit − RCT ... 298
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 366
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 366
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 366
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 367
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 367
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 367
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 367
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 370
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 370
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 370
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 370
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 371
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 372
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 372
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 373
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 373
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 373
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 373
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 374

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 374
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 374
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 375
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 375
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 375
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 375
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 376
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 378
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 379
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 379
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 379
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 379
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 379
4.6 Referenzliste ... 381
**Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 385**
**Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 388**
**Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 390**
**Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 391**
**Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 404**
**Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 428**
**Anhang 4-G : Direkte statistische Outputs ... 448**

**Tabellenverzeichnis**

**Seite**

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der DUO-Studie ..... 27
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien ..... 41
Tabelle 4-3: CLL-Ansprechkriterien (modifiziert nach iwCLL) ..... 52
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 67
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 67
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 69
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 70
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 73
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 74
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 82
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 83
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben ..... 86
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 87
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 88
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 89
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Geschätzte Rate des Gesamtüberlebens in Monaten aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 91
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben-Follow-up aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 92
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Ansprechen ..... 95
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 99

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrate aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-23: Rate der Einzelereignisse für den Endpunkt Gesamtansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 101
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 104
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Geschätzte Rate des Gesamtansprechens in Monaten aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 107
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Lymphknoten-Ansprechrate aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 108
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 109
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben ... 111
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 112
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Progression aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 114
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach Monaten aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 117
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ereignis (EFS) aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreie Überlebensrate aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 120
Tabelle 4-38: Operationalisierung von B-Symptomatik ... 121
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für B-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt B-Symptomatik (Nachtschweiß): Verbesserung von Baseline zu einzelnen Zyklen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 123
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt B-Symptomatik (Nachtschweiß): Patienten mit Verbesserung von Baseline zu Studienende RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 124
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt B-Symptomatik (Nachtschweiß): Zeit bis zur Verbesserung von Baseline zu Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125

Tabelle 4-43: Operationalisierung von EQ-5D-VAS ... 127
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 128
Tabelle 4-46: Operationalisierung von FACIT-F ... 133
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 134
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-F aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 134
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Sicherheit ... 139
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 141
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 142
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 143
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 148
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 150
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 155
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Grad 1 nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 156
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Grad 2 nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 159
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 162
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 164
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis Grad 1 nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 168
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis Grad 2 nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 171

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis ≥ Grad 3 nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 174

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 177

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 178

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 180

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 181

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 184

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 185

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 187

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 188

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Diarrhö/Kolitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 190

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Diarrhö/Kolitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 191

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 194

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 195

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 197

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 198

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 200

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 201

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 204

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 205

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 206

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 208

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Neutropenie nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 210

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Neutropenie nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 211

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 214

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 215

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 216

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 218

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Pneumonitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 220

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Pneumonitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 221

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 224

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 225

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 226

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 228

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Erhöhung von Transaminasen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 230

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Erhöhung von Transaminasen nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 231

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 234

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 235

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Hautausschlag aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 236

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 238

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Hautausschlag nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 240

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Hautausschlag nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 241

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende AESI: Hautausschlag aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 244

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Hautausschlag nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 245

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 246

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 248

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 251

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 253

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemäß Systemorganklassen und Preferred Term bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 254

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 257

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis gemäß Systemorganklassen und Preferred Term bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 259

Tabelle 4-112: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ... 263

Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberlebensrate ... 265

Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Tod ... 266

Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Monaten ... 267

Tabelle 4-116: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtansprechrate ... 268

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrate in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie < 12 Monate ... 269

Tabelle 4-118: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ... 270

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie < 12 Monate ... 271

Tabelle 4-120: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dauer des Ansprechens ... 272

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Geschlecht ... 273

Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Geschätzte Rate des Gesamtansprechens nach Monaten ... 274

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Partielles Ansprechen ... 275

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Partielles Ansprechen in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorheriger Therapie < 12 Monate ... 276

Tabelle 4-125: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Stabile Erkrankung ... 277

Tabelle 4-126: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lymphknoten-Ansprechrate ... 278

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Lymphknoten-Ansprechrate in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppen Vorherige Therapie < 12 Monate, Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) ... 279

Tabelle 4-128: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen ... 280

Tabelle 4-129: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ... 281

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe IgHV Status ... 282

Tabelle 4-131: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Progression ... 283

Tabelle 4-132: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach Monaten ... 284

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach Monaten in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppen Vorherige Therapie < 12 Monate, Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga, IgHV Status ... 285

Tabelle 4-134: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ... 288

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe IgHV Status ... 289

Tabelle 4-136: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Ereignis (EFS) ... 290

Tabelle 4-137: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben nach Monaten ... 291

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben nach Monaten in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppen Vorherige Therapie < 12 Monate, Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga, IgHV Status ... 292

Tabelle 4-139: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im VAS-Score (EQ-5D) ... 296

Tabelle 4-140: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im FACIT-F ... 297

Tabelle 4-141: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PT Infektion der oberen Atemwege bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 299

Tabelle 4-142: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 300

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga ... 301

Tabelle 4-144: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PT Anämie bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 302

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt PT Anämie bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: 17p Deletion oder TP53-Mutation ... 303

Tabelle 4-146: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SOC Augenerkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 304

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt SOC Augenerkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe Geschlecht ... 304

Tabelle 4-148: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 306

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe 17p Deletion oder TP53-Mutation ... 307

Tabelle 4-150: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 308

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppen Geschlecht, IgHV ... 309

Tabelle 4-152: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach PT Infektion der oberen Atemwege bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 311

Tabelle 4-153: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach PT Anämie bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 312

Tabelle 4-154: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 313

Tabelle 4-155: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Augenerkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ... 314

Tabelle 4-156: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ..... 315

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) ..... 316

Tabelle 4-158: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach PT Übelkeit bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ..... 317

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach PT Übelkeit bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) ..... 318

Tabelle 4-160: Ergebnis des Interaktionsterm der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ..... 319

Tabelle 4-161: Ergebnis des Interaktionsterm der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Patienten mit mindestens einem Grad 2 UE nach PT Husten, bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ..... 320

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit mindestens einem Grad 2 UE nach PT Husten bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe < 12 Monate vorherige Therapie ..... 320

Tabelle 4-163: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten . 321

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten: Subgruppe Geschlecht ..... 322

Tabelle 4-165: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 ..... 323

Tabelle 4-166: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 1 nach SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ..... 324

Tabelle 4-167: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ..... 325

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe IgHV Status ..... 326

Tabelle 4-169: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach PT Husten bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm 328

Tabelle 4-170: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ..... 329

Tabelle 4-171: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm ..... 330

Tabelle 4-172: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm ... 331

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten: Subgruppe Geschlecht .. 332

Tabelle 4-174: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ... 333

Tabelle 4-175: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 ... 334

Tabelle 4-176: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis ... 335

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) ... 336

Tabelle 4-178: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis ... 337

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) ... 338

Tabelle 4-180: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö/Kolitis ... 339

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö/Kolitis: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) ... 340

Tabelle 4-182: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen ... 341

Tabelle 4-183 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Subgruppen Geschlecht, IgHV Status ... 342

Tabelle 4-184: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen ... 344

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Subgruppe IgHV Status ... 345

Tabelle 4-186: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen ... 348

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Subgruppe Geschlecht ... 349

Tabelle 4-188: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen ... 349

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Subgruppe Geschlecht ... 351

Tabelle 4-190: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen ... 352

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen ... 353

Tabelle 4-192: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Neutropenie ..... 354
Tabelle 4-193: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen ..... 355
Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) ..... 356
Tabelle 4-195: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt AESI Ausschlag ..... 357
Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt AESI Ausschlag: Subgruppe Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga ..... 358
Tabelle 4-197: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Ausschlag ..... 359
Tabelle 4-198: Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. SUE ..... 361
Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. SUE: Subgruppe Geschlecht . 362
Tabelle 4-200: Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. SUE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm ..... 363
Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. SUE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe IgHV ..... 364
Tabelle 4-202: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 366
Tabelle 4-203: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ..... 367
Tabelle 4-204: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ..... 368
Tabelle 4-205: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> ..... 369
Tabelle 4-206: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ..... 369
Tabelle 4-207: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ..... 369
Tabelle 4-208: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ..... 371
Tabelle 4-209: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien ..... 372
Tabelle 4-210: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> ..... 372
Tabelle 4-211: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ..... 372
Tabelle 4-212: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 374
Tabelle 4-213: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ..... 375

Tabelle 4-214: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ..... 378
Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die DUO-Studie (IPI-145-07) .. 404
Tabelle 4-216 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die DUO-Studie (IPI 145 07) ..... 429

**Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 68

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 90

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot der Gesamtüberleben Follow-up 2019 aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 93

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot der Gesamtüberleben Follow-up 2021 aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 94

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 103

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 105

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 110

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Progression aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 115

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ereignisfreien Überleben (EFS) aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 119

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot der B-Symptomatik (Nachtschweiß): Zeit bis zur Verbesserung von Baseline zu Studienende aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 126

Abbildung 4-11: Veränderung im VAS-Score (EQ-5D) aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 132

Abbildung 4-12: Veränderung im FACIT- Fatigue Score aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 138

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 149

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 167

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 179

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 183

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 186

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 189

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Diarrhö/Kolitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 193

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Diarrhö/Kolitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 196

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 199

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel .... 203

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 206

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 209

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Neutropenie nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 213

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 216

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 219

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Pneumonitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 223

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 226

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 229

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Erhöhung von Transaminasen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 233

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 236

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Hautausschlag aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 239

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Hautausschlag nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 243

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Hautausschlag aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 246

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 252

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... 258

Abbildung 4-38: Flow-Chart der DUO-Studie (IPI 145 07) zum Datenschnitt 2017 ..... 426

Abbildung 4-39: Flow-Chart der DUO-Studie (IPI 145 07) zum Datenschnitt 2021 ..... 427

**Abkürzungsverzeichnis**

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| AESI | Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse) |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AT | All Treated |
| BCL2 | Anti-B-Cell-Lymphoma-2-Protein |
| BMI | Body-Mass-Index |
| BOR | Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen) |
| BTK | Bruton-Tyrosinkinase |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CLL | Chronische lymphatische Leukämie |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CR | Complete Response (vollständiges Ansprechen) |
| CRi | Complete Response (vollständiges Ansprechen) mit unvollständiger Knochenmarkserholung |
| CT | Computertomographie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CYP3A | Cytochrom $P_{450}$ 3A4 |
| DCO | Data Cut-Off (Datenschnitt) |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DOR | Duration of Response (Dauer des Ansprechens) |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| eCRF | electronic Case Report Form |
| EFS | Event-Free Survival (ereignisfreie Überleben) |
| EMA | European Medicines Agency |
| EQ-5D | EuroQol 5 Dimensions |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| ETT | Early Treatment Termination (vorzeitiger Beendigung der Behandlung) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| FACIT-F | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| hCG | Humanes Choriongonadotropin |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HR | Hazard Ratio |
| HSV | Herpes Simplex Virus |
| i. v. | Intravenös |
| IEC | Independent Ethics Committee (unabhängiges Ethik-Komitee) |
| IgHV | Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region (Immunglobulinschwerketten-Gene) |
| IRB | Institutional Review Board (institutionelle Prüfstelle) |
| IRC | Independent Review Committee (unabhängiges Komitee) |
| IRT | Interactive Response Technology |
| ITT | Intention-To-Treat |
| iwCLL | International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IWG | International Working Group |
| KPS | Karnofsky Performance Status |
| LNRR | Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechrate) |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| mITT | Modifizierte Intention-To-Treat |
| MRD | Minimum Residual Disease (minimale Resterkrankung) |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NA | Not available |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| OCRR | Overall Confirmed Response Rate (bestätigte Gesamtansprechrate) |
| ORR | Overall Response Rate (Gesamtansprechrate) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|---|---|
| OS | Overall Survival (Gesamtüberleben) |
| p. o. | per os (oral) |
| PD | Progressive Disease (progrediente Erkrankung) |
| PFS | Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben) |
| PI3K | Phosphoinositid-3-Kinase |
| PK | Pharmakokinetik |
| PP | Per Protocol |
| PR | Partial Response (partielles Ansprechen) |
| PRwL | PR mit Lymphozytose |
| PT | Preferred Terms nach MedDRA |
| QTc | corrected QT interval (frequenzkorrigierte QT-Zeit) |
| QTcF | QT Interval mit Fridericia's Korrektur |
| R/R | rezidiviert oder refraktär |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| RKI | Robert Koch Instituts |
| RR | Relative Risk |
| SD | Stable Disease (Stabile Erkrankung) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SLL | Small Lymphocytic Lymphoma (kleinzelliges lymphozytisches Lymphom) |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| SPD | Sum of the Products of Diameters (Summe der Querschnittsflächen) |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| TEAE | Treatment-emergent Adverse Event (während der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis) |
| TP53 | Tumor Protein p53 |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| TTR | Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen) |

| **Abkürzung** | **Bedeutung** |
|---|---|
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal (obere Normwertgrenze) |
| VAS | Visuelle Analogskala |
| VZV | Varizella Zoster Virus |
| WHO | World Health Organization |
| ZAP | Zeta-chain-associated protein kinase |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

# 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

**Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens für Duvelisib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (R/R) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) nach mindestens zwei vorherigen Therapien anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) auf Basis der verfügbaren Evidenz.

**Datenquellen**

Duvelisib wurde am 19.05.2021 durch die European Medicines Agency (EMA) zugelassen [1].

Duvelisib hatte zuvor am 26.04.2013 durch die EMA den Status als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) erhalten [2], dieser wurde jedoch im weiteren Zulassungsprozess wieder zurückgezogen. Vor diesem Hintergrund stellt die Verfügbarkeit einer randomisierten klinischen Studie die höchstmögliche Evidenz dar.

Als Grundlage für dieses Nutzenbewertungsdossier dient die für die Zulassung eingereichte pivotale Studie IPI-145-07 (DUO) „*A Phase 3 Study of Duvelisib (IPI-145) vs Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.*“ [3]. Es handelt sich bei der DUO-Studie um eine randomisierte, klinische Studie der Phase III, in die erwachsene Patienten mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (Small Lymphocytic Lymphoma [SLL]) eingeschlossen wurden. Für das Dossier werden ausschließlich die vorliegenden Daten zu erwachsenen Patienten mit R/R CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien dargestellt, da für diese Indikation die Zulassung durch die EMA erteilt wurde. Nur aus der modifizierten Population werden die Ergebnisse zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Duvelisib herangezogen. Diese Zielpopulation wird im Folgenden als modifizierte Intention-To-Treat (mITT) bezeichnet.

Zur Identifikation relevanter Studien wurde eine bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern und auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) durchgeführt.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Relevante Studien wurden anhand definierter Einschlusskriterien (siehe

Tabelle 4-2) für die Bewertung selektiert. Diese Kriterien grenzen die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, den Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein.

**Methodik der DUO-Studie**

Im Rahmen der DUO-Studie wurde die Überlegenheit von Duvelisib (IPI-145) gegenüber Ofatumumab untersucht. Erwachsene Patienten mit einer aktiven CLL gemäß den *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* (iwCLL)-Kriterien wurden nach einem Krankheitsprogress oder Rezidiv (R/R CLL) nach mindestens einer Vortherapie in die Studie eingeschlossen. Die Patienten sollten für eine Purin-Analoga-basierte Therapie (gemäß National Comprehensive Cancer Network [NCCN]- oder European Society for Medical Oncology [ESMO]-Leitlinien) nicht geeignet sein. Dies schließt Patienten ein, welche ein Rezidiv innerhalb von ≤ 36 Monaten nach einer Purin-basierten Chemoimmuntherapie hatten, oder auch solche, welche ein Rezidiv innerhalb von ≤ 24 Monaten nach einer Purin-basierten Monotherapie hatten. Eine messbare Erkrankung lag bei einer Lymphknotenmasse oder Tumormasse von ≥ 1,5 cm in mindestens einer Dimension bei einer Computertomographie (CT) vor. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Duvelisib oder Ofatumumab randomisiert.

Aufgrund einer Rücknahme der Zulassung ist Ofatumumab (Arzerra) zum 28.02.2019 nicht mehr verkehrsfähig. Der Hersteller hatte sich wegen sehr geringer Nachfrage zur Marktrücknahme von Arzerra entschlossen, nachdem in den letzten Jahren mehrere medikamentöse Behandlungsalternativen auf den Markt gekommen waren [4]. Ofatumumab wurde am 26.03.2021 als Kesimpta für die Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose zugelassen [5].

Duvelisib wurde in einer Dosierung von 25 mg per os (oral [p. o.]) zweimal täglich (in Zyklen von 28 Tagen) verabreicht. Patienten im Duvelisib-Arm hatten die Möglichkeit, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen. Im Ofatumumab-Arm begann die Therapie mit einer Ofatumumab-Infusion von 300 mg intravenös (i. v.) an Tag 1, gefolgt von 7 wöchentlichen Dosen von 2 000 mg i. v.; danach 2 000 mg i. v. einmal pro Monat für 4 Monate. Patienten im Ofatumumab-Arm konnten maximal 12 Ofatumumab-Infusionen erhalten. Die mediane Therapiedauer in der RCT-Phase betrug 9,0 Monate (Minimum: 1,3; Maximum: 29,7) für die Behandlung mit Duvelisib und 7,7 Monate (Minimum: 0,9; Maximum: 34,7) für die Behandlung mit Ofatumumab. Die gesamte geplante Studiendauer inklusive Gesamtüberleben (Overall Survival [OS])-Follow-up betrug 72 Monate (6 Jahre). Die Studie wurde an 62 Zentren in 11 Ländern einschließlich Deutschland durchgeführt. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren gemäß der Gruppenzuteilung nicht verblindet (offenes Studiendesign). Das unabhängige Komitee (Independent Review Committee [IRC]), welches die Bewertungen in Bezug auf die Ansprechraten durchführte, war verblindet.

Nach Beendigung der randomisierten, kontrollierten Phase mit dem Datenschnitt 19.05.2017 konnten Patienten innerhalb der Extensionsstudie IPI-145-12 weiter behandelt werden.

Aufgrund einer zu geringen Anzahl an Patienten mit Ofatumumab-Behandlung (< 10 Patienten) werden im Studienbericht der Studie IPI-145-12 lediglich die Daten der mit Duvelisib behandelten Patienten deskriptiv zusammengefasst. Die Daten werden demnach im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier nicht vorgelegt.

Die vorgelegte Analyse zeigt die Ergebnisse der mITT von 95 Patienten im Duvelisib-Arm und 101 Patienten im Ofatumumab-Arm. Es werden drei Datenschnitte (Data Cut-Off [DCO]) der Zulassungsstudie gezeigt, der finale Datenschnitt der RCT-Phase vom 19.05.2017, das OS-Follow-up vom 22.03.2019 und das finale OS-Follow-up vom 22.01.2021. Die Ergebnisse werden für die Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

***Mortalität***

- Gesamtüberleben

***Morbidität***

- Gesamtansprechen
  - Gesamtansprechrate
  - Zeit bis zum Ansprechen
  - Dauer des Ansprechens
- Bestes Gesamtansprechen
  - Vollständiges Ansprechen
  - Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarkserholung
  - Partielles Ansprechen
  - Partielles Ansprechen mit Lymphozytose
  - Stabile Erkrankung
  - Progrediente Erkrankung
- Lymphknoten-Ansprechrate
- Progressionsfreies Überleben
  - Ereignisfreies Überleben
- B-Symptomatik
- EuroQol 5 Dimensionen – Visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS)

***Lebensqualität***

- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)

***Sicherheit***

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad
- Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: Diarrhö/Kolitis, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Neutropenie, Pneumonitis, Hautausschlag, Erhöhung von Transaminasen
- Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

**Sensitivitätsanalysen**

Im statistischen Analyseplan der DUO-Studie waren die Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtansprechrate, Progressionsfreies Überleben und Lymphknoten-Ansprechen *a priori* spezifiziert. Darüber hinaus wurden im Rahmen des Zulassungsprozesses weitere Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Zensierung des Progressionsfreien Überlebens durchgeführt. Diese werden im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier diskutiert.

**Subgruppenanalysen**

Die Ergebnisse der DUO-Studie wurden hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren untersucht. Um eine Effektmodifikation der drei Stratifizierungsfaktoren und weiterer prä-spezifizierter Effektmodifikatoren sowie der für den G-BA relevanten Subgruppen (*post hoc*) zu untersuchen, werden Analysen vorgelegt zu: **(1)** Alter, **(2)** Region, **(3)** Geschlecht, **(4)** Herkunft, **(5)** Ofatumumab-Vorbehandlung, **(6)** die Zeit seit letzter vorheriger Therapie bis zur Randomisierung < 12 Monate, **(7)** refraktäres/frühes Rezidiv auf Purin-Analoga-basierte Therapie (definiert als Progression < 12 Monate nach Fludarabin/Pentostatin), **(8)** Zytopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie Grad 4 zu Baseline, **(9)** Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status zu Baseline, **(10)** 17p Deletion oder Tumor Protein p53 (TP53)-Mutation, **(11)** Hochrisiko-Zytogenetik (Vorliegen einer 17p Deletion) gemäß Zentrallabor und **(12)** Immunglobulinschwerketten-Gene (Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region [IgHV]) Status.

**Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Aussagesicherheit der erbrachten Nachweise wurden auf der Basis der Vorgaben der Dossiervorlage sowie der Vorgaben in Anhang 4-F bewertet.

Die für die Bewertung relevante Zulassungsstudie wurde gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT)-Statements für randomisierte Studien beschrieben. Die Studienpopulation wurde anhand demographischer Daten (Alter, Geschlecht, Herkunft, Ethnie, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index [BMI]), krankheitsspezifischer Charakteristika (u. a. Mutationsstatus) und vorherigen Therapieregimen beschrieben.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgte nicht, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCT-Phase für den Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber Ofatumumab erfolgt in Tabelle 4-1. Ofatumumab war zum Zeitpunkt der Studiendurchführung eine zugelassene und valide Behandlungsoption und wurde von der EMA als Vergleichstherapie empfohlen. Der G-BA betrachtete Ofatumumab in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren ebenfalls als Arzneimittel im Anwendungsgebiet [6].

Die für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens aus der DUO-Studie relevanten Ergebnisse werden im Folgenden tabellarisch beschrieben und die signifikanten Ergebnisse im Anschluss textlich zusammengefasst. Es werden überwiegend nur die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen dargestellt, um die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen zu berücksichtigen.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der DUO-Studie

| **DUO-Studie<br>Dimension<br>Endpunkt** | **Ereignisanteil Duvelisib (N = 95) vs. Ofatumumab (N = 101), n (%)<br>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|
| Mortalität | | |
| Zeit bis zum Tod | Median (Monate): NA [27,630; NA] vs. NA [24,082; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 0,82 [0,487; 1,367] 0,4390<br><br><u>OS Follow-up 2019</u><br>Median (Monate): 46,3 [32,4; NA] vs. 41,2 [28,6; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 0,89 [0,58; 1,38] 0,3009<br><br><u>OS Follow-up 2021</u><br>Median (Monate): 45,2 [35,9; 59,70] vs. 46,8 [33,3; 74,96]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR: 1,1 [0,7; 1,6] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| Zeit bis zum Ansprechen (TTR) | Median (Monate): 2,63 [1,840; 3,647] vs. NA [5,421; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 2,73 [1,832; 4,080] < 0,0001 | **Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich** |
| Dauer des Ansprechens (DOR) | Median (Monate): 11,53 [7,425; 18,760] vs. 8,02 [7,359; 10,908]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 0,57 [0,347; 0,947] 0,0282 | **Zusatznutzen, Ausmaß: gering** |
| Lymphknoten-Ansprechrate (LNRR) | Median (Monate): 1,71 [1,676; 1,840] vs. 4,50 [2,563; 5,782]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab* | **Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich** |

| **DUO-Studie Dimension Endpunkt** | **Ereignisanteil Duvelisib (N = 95) vs. Ofatumumab (N = 101), n (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert** | **Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens** |
|---|---|---|
| | HR = 6,29 [2,645; 14,945] < 0,0001 | |
| Progressionsfreies Überleben (PFS) | Median (Monate): 16,36 [12,025; 20,501] vs. 9,13 [7,885; 10,678]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 0,40 [0,270; 0,589] < 0,0001 | **Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich** |
| Ereignisfreies Überleben (EFS)[a] | Median (Monate): 14,65 [11,630; 19,285] vs. 8,80 [5,487; 9,199]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 0,34 [0,236; 0,496] < 0,0001 | **Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich** |
| B-Symptomatik[b]<br>Nachtschweiß | Verbesserung von Baseline zu Studienende (%): 23 (96) vs. 25 (76)<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>RR = 1,27 [1,025; 1,561] 0,0401 | **Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar** |
| EQ-5D-VAS-Veränderung zu Baseline | Veränderung von Baseline zu Zyklus 5<br>6,23 (16,013) vs. 2,19 (16,583)<br>MW-Differenz (SD)<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>Hedges' g[c]: 0,25 [-0,099; 0,592] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Lebensqualität | | |
| FACIT-F Veränderung zu Baseline | Veränderung von Baseline zu Zyklus 5<br>4,56 (8,970) vs. 1,70 (9,621)<br>MW-Differenz (SD)<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>Hedges' g[c]: 0,31 [-0,043; 0,654] | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit | | |
| UE | Median (Monate): 0,30 [0,263; 0,526] vs. 0,11 [0,033; 0,263]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 0,80 [0,594; 1,087] 0,1556 | Zusatznutzen nicht belegt |
| SUE | Median (Monate): 6,41 [4,830; 8,279] vs. NA [5,322; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 1,23 [0,798; 1,906] 0,3439 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Therapieabbruch aufgrund von UE | Median (Monate): NA [21,224; NA] vs. NA [NA; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 1,27 [0,472; ,398] 0,6389 | Zusatznutzen nicht belegt |
| UE ≥ CTCAE Grad 3 | Median (Monate): 3,48 [1,873; 4,435] vs. 4,37 [1,938; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 1,10 [0,761; 1,602] 0,6031 | Zusatznutzen nicht belegt |
| AESI: gesamt | Median (Monate): 1,91 [1,248; 3,187] vs. 2,40 [1,248; 2,793]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab* | Zusatznutzen nicht belegt |

| DUO-Studie<br>Dimension<br>Endpunkt | Ereignisanteil Duvelisib (N = 95) vs. Ofatumumab (N = 101), n (%)<br>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert | Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens/Schadens |
|---|---|---|
| | HR = 1,02 [0,730; 1,428] 0,9030 | |
| AESI: Diarrhö/Kolitis | Median (Monate): 12,39 [8,706; 18,563] vs. NA [NA; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 2,27 [1,169; 4,404] 0,0129 | **Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer** |
| AESI: Infektion und parasitäre Erkrankungen | Median (Monate): 4,99 [3,877; 7,228] vs. NA [4,370; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 1,20 [0,793; 1,810] 0,3891 | Zusatznutzen nicht belegt |
| AESI: Neutropenie | Median (Monate): NA [13,832; NA] vs. NA [NA; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 1,21 [0,715; 2,038] 0,4795 | Zusatznutzen nicht belegt |
| AESI: Pneumonitis | Median (Monate): NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 7,30 [0,892; 59,689] 0,0304 | Zusatznutzen nicht belegt |
| AESI: Hautausschlag | Median (Monate): NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 1,73 [0,786; 3,821] 0,1681 | Zusatznutzen nicht belegt |
| AESI: Erhöhung von Transaminasen | Median (Monate): NA [NA; NA] vs. NA [NA; NA]<br>*Duvelisib vs. Ofatumumab*<br>HR = 5,05 [1,096; 23,300] 0,0215 | **Zusatznutzen, Ausmaß: geringerer** |

[a] Das Ereignisfreie Überleben wurde im statistischen Analyseplan der DUO-Studie als Sensitivitätsanalyse definiert.
[b] Es gehen nur Patienten mit B-Symptomen zu Baseline in die Analyse ein. Es werden nur diejenigen Symptome mit signifikanter Verbesserung zu Baseline gezeigt. Die Gesamtdaten zur B-Symptomatik befinden sich in Anhang 4-G.
[c] Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [−0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert.

AESI: Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensionen – Visuelle Analogskala; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; $KI_o$: oberes Konfidenzintervall; $KI_u$: unteres Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); RR: Relative Risk; SD: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

**Zusammenfassung der Ergebnisse**

*Mortalität – Gesamtüberleben: OS*

Das OS war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Die Analyse des OS zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Relative Risk [RR] = 1,06; 95 %-KI [0,879; 1,286]; p = 0,5285). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2017 waren 71 % der Patienten unter Duvelisib-Therapie und 66 % der Patienten unter Ofatumumab-Therapie noch am Leben.

Ein Großteil der Patienten aus dem Ofatumumab-Arm wurde nach dem Datenschnitt 2017 innerhalb der Extensionsstudie IPI-145-12 mit Duvelisib weiter behandelt. Nach dem OS-Follow-up im Jahr 2019 zeigte sich, dass 55,8 % der Patienten im Duvelisib-Arm und 56,8 % der Patienten im ursprünglichen Ofatumumab-Arm noch am Leben waren. Nach dem finalen OS-Follow-up im Jahr 2021 waren 45,3 % der Patienten im Duvelisib-Arm und 52,5 % der Patienten im ursprünglichen Ofatumumab-Arm noch am Leben.

*Morbidität – Ansprechen*

Die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate [ORR]) ist definiert als Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response [CR]), CR mit unvollständiger Knochenmarkserholung (Cri), partiellem Ansprechen (Partial Response [PR]) oder PR mit Lymphozytose (PRwL) im Beobachtungszeitraum. Das Ansprechen des Lymphoms auf die Behandlung ist die Grundvoraussetzung für patientenrelevante Effekte einer antineoplastischen Therapie und ist somit patientenrelevant.

In Anbetracht der Therapielinie (mindestens 2 Vortherapien) erachtet Secura Bio die Ableitung des Zusatznutzens anhand der Endpunktkategorie „schwerwiegend“ als angemessen. Die Patienten der 3. Therapielinie profitieren von jeglicher Verbesserung der rezidivierten bzw. refraktären Therapiesituation. Therapiealternativen in dieser Therapielinie sind begrenzt und die EMA führt ebenfalls aus, dass selbst durch die Verfügbarkeit neuartiger Behandlungen die meisten Patienten irgendwann ein Rezidiv erleiden werden. Zudem tolerieren oder sprechen nicht alle Patienten auf diese Behandlungen an und im Laufe der Zeit treten Resistenzen auf. Die Ansprechraten mit jeder weiteren Therapielinie sind tendenziell geringer und die Ansprechdauer (Duration of Response [DOR]) wird ebenfalls kürzer [7-11]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein ungedeckter medizinischer Bedarf an zusätzlichen neuartigen Therapien, insbesondere für Patienten mit vorbehandelter R/R CLL, besteht.

*Gesamtansprechrate: ORR*

Nach Einschätzung des IRC erreichten 75 der insgesamt 95 Patienten (79 %) unter Duvelisib ein Gesamtansprechen gegenüber 39 der 101 Patienten (39 %) unter Ofatumumab-Therapie (RR = 2,04; 95 %-KI [1,566; 2,670]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response [TTR]) betrug unter Duvelisib 2,6 Monate (95 %-KI [1,840; 3,647]) (Hazard Ratio [HR] = 2,73; 95 %-KI [1,832; 4,080]; p < 0,0001). Die TTR unter Ofatumumab konnte nicht ermittelt werden (NA; 95 %-KI [5,421; NA]). Der Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Duvelisib und es zeigt sich ein **erheblicher Zusatznutzen**.

*Dauer des Ansprechens: DOR*

Die Ergebnisse zu ORR und TTR werden gestützt durch die Daten zur DOR, die sich ebenfalls signifikant verbessert unter Duvelisib gegenüber Ofatumumab (HR = 0,57; 95 %-KI [0,347; 0,947]; p = 0,0282). Bei Patienten unter Duvelisib hält das Ansprechen im Median 3,5 Monate länger an als unter Ofatumumab und es zeigt sich ein **geringer Zusatznutzen.**

*Lymphknoten-Ansprechrate: LNRR*

Die Lymphknoten-Ansprechrate (Lymph Node Response Rate [LNRR]) war definiert als ≥ 50 %ige Abnahme der Summe der Querschnittsflächen (Sum of the Products of Diameters [SPD]) der Ziellymphknoten. Die LNRR beinhaltet somit ein patientenindividuelles Kriterium, nämlich ein Ansprechen der krankhaften Schwellung der Lymphknoten (sog. Lymphadenopathien) und extranodalen Lymphome und eine mindestens 50 %ige Reduktion der SPD bezogen auf den individuellen Ausgangswert.

Eine LNRR wurde von 88 % der Patienten unter Duvelisib erreichten gegenüber 14 % der Patienten unter Ofatumumab. Patienten unter Duvelisib-Therapie erreichten im Median ein LNR 2,8 Monate früher als Patienten unter Ofatumumab-Therapie. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Duvelisib (RR = 6,38; 95 %-KI [3,902; 10,429]; p < 0,0001) und es ergibt sich ein **erheblicher Zusatznutzen**.

*Morbidität – Progressionsfreies Überleben: PFS*

Beim progressionsfreien Überleben (Progression-Free Survival [PFS]) handelte es sich um die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was früher eintrat.

Der Unterschied in den beiden Behandlungsarmen war mit einem HR von 0,40 (95 %-KI [0,270; 0,589]) statistisch signifikant (p < 0,0001). Damit erreichte die Studie ihren primären Endpunkt und zeigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Duvelisib gegenüber Ofatumumab. Das mit dem Kaplan-Meier-Schätzer geschätzte mediane PFS beträgt im Duvelisib-Arm 16,4 Monate, im Vergleichsarm lediglich 9,1 Monate. Dies entspricht einer medianen Verlängerung des PFS um 7,3 Monate. Es zeigt sich ein **erheblicher Zusatznutzen**.

Die zusätzliche Sensitivitätsanalyse basierend auf dem ereignisfreien Überleben (Event-Free Survival [EFS]) war definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Krankheitsprogression, vorzeitigem Abbruch der randomisierten Behandlung unabhängig von der Ursache oder Tod jeder Ursache, was immer zuerst auftritt. Besonders hinsichtlich der Sicherheit einer Therapie (Toxizität) hat das EFS eine hohe Bedeutung für die Bewertung. Damit steht das EFS in engem Zusammenhang mit der Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten bzw. der Verringerung von unerwünschten Ereignissen [12]. Die EMA empfiehlt das Fortsetzen der Duvelisib-Behandlung

bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [13]. Eine Krankheitsprogression induziert somit für Patienten unter Duvelisib-Behandlung einen Therapiewechsel und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Im Median ist das EFS um 5,8 Monate verlängert und statistisch signifikant zugunsten von Duvelisib verbessert (HR = 0,34; 95 %-KI [0,236; 0,496]; p < 0,0001). Es zeigte sich ein **erheblicher Zusatznutzen** einer Duvelisib-Therapie.

*Morbidität – B-Symptomatik*

Neben den morbiditätsbezogenen Parametern PFS und Ansprechen wurden die krankheitsbezogenen Symptome (B-Symptome) Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust erhoben. Die Rückgangsrate der B-Symptomatik ist definiert als der Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierter B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10 %) bei Baseline, die ein Abklingen aller B-Symptome zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlungszeit erreicht haben.

Duvelisib zeigte sich gegenüber Ofatumumab hinsichtlich der Verbesserung der B-Symptomatik Nachtschweiß zu Studienende signifikant überlegen (RR = 1,27; 95 %-KI [1,025; 1,561]; p = 0,0401). Im Duvelisib-Arm zeigten 23 von 24 Patienten (96 %) eine Verbesserung. Im Ofatumumab-Arm war eine Verbesserung der Symptome nur bei 76 % der Patienten festzustellen. Es zeigt sich in der statistisch signifikanten Verbesserung von B-Symptomen ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** einer Duvelisib-Therapie.

*Morbidität – visuelle Analogskala des EQ-5D: EQ-5D-VAS*

Die VAS des EQ-5D dient zur Selbsteinschätzung des Wohlbefindens der Patienten zwischen 0 („schlecht“) und 100 („hervorragend“). Sie erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf die fünf Dimensionen des Fragebogens EQ-5D. Es werden in der Zusammenfassung nur Ergebnisse zu Zyklus 5 dargestellt, da bis zu diesem Zeitpunkt eine Rücklaufquote ≥ 70 % in beiden Behandlungsarmen vorlag. Es ergab sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hedges’ g: 0,25; 95 %-KI [-0,099; 0,592]). Da es sich bei Duvelisib um eine Erhaltungstherapie handelt, ist darauf hinzuweisen, dass in diesem Fall ein Therapieziel die Aufrechterhaltung des Gesundheitszustands ist. Demzufolge stellt ein Verhindern einer signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar und Duvelisib zeigt hier keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten.

*Lebensqualität – Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue: FACIT-F*

Der FACIT-F-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität. Anhand von 13 Items wird die Müdigkeit und die Schwäche sowie die Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue bewertet. Es werden in der Zusammenfassung nur Ergebnisse zu Zyklus 5 dargestellt, da bis zu diesem Zeitpunkt eine Rücklaufquote ≥ 70 % in beiden Behandlungsarmen vorlag. Es zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hedges’ g: 0,31; 95 %-KI

[-0,043; 0,654]). Auch hier stellt analog zu den Ergebnissen der EQ-5D-VAS das Verhindern einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität ein Therapieziel dar.

*Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse: UE*

Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen und das zeitliche Auftreten ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (99 % versus 94 % der Patienten unter Duvelisib bzw. Ofatumumab; RR = 1,05; 95 %-KI [0,998; 1,113]; p = 0,0635; HR = 0,80; 95 %-KI [0,594; 1,087]; p = 0,1556).

Patienten mit einer Duvelisib-Therapie wiesen statistisch signifikant häufiger UEs vom Schweregrad ≥ 3 auf (RR = 1,57; 95 %-KI [1,299; 1,900]; p < 0,0001). Die Zeit bis zum Erleiden eines UEs vom Schweregrad ≥ 3 war in beiden Behandlungsarmen ebenfalls gleich verteilt (HR = 1,10; 95 %-KI [0,761; 1,602] p = 0,6031). Betrachtet man die Haupttreiber dieser UEs vom Grad 3 und höher zeigten sich bekannte Nebenwirkungen der System Organ Class (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Pneumonien) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenien). Diese wurden im Follow-up nach der Zulassung in den USA nicht vermehrt beobachtet. Bei Pneumonien vom Grad 3 oder höher wird Ärzten empfohlen, Duvelisib bis zum Abklingen auszusetzen und mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis wieder zu beginnen. Ärzten wird zudem empfohlen, die Neutrophilenzahl in den ersten 2 Monaten mindestens alle zwei Wochen zu überwachen und mindestens wöchentlich bei Patienten mit sehr niedriger Neutrophilenzahl (Grad 3 – 4) [14].

*Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: AESI*

Die häufigsten klinisch bedeutsamen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Duvelisib sind Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Diarrhö/Kolitis, Neutropenie, Hautausschlag, erhöhte Transaminasen und Pneumonitis [1].

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Duvelisib hinsichtlich der AESIs Diarrhö/Kolitis und Erhöhung von Transaminasen. Patienten mit hämatologischen Erkrankungen sind anfällig für Diarrhö aufgrund von häufigem Antibiotika-Einsatz, der langen Dauer an Krankenhausaufenthalten und Chemotherapie-induzierten Störungen der Darmschleimhaut [14]. Die Diarrhö/Kolitis ist eine bereits bekannte Nebenwirkung von Duvelisib, die sich durch die Gabe von Antidiarrhoika behandeln lässt [14]. Das HR für das AESI Diarrhö/Kolitis betrug 2,27 (95 %-KI [1,169; 4,404]; p = 0,0129) (RR = 4,38; 95 %-KI [2,564; 7,473]; p < 0,0001). Patienten sollten während einer Duvelisib-Therapie auf ihre Leberfunktion überwacht werden, da die Erhöhung von Transaminasen eine ebenfalls bereits bekannte Nebenwirkung von Duvelisib darstellt. Das HR für das AESI Erhöhung von Transaminasen betrug 5,05 (95 %-KI [1,096; 23,300]; p = 0,0215) (RR = 5,80; 95 %-KI [1,320; 25,452]; p = 0,0073). Somit zeigte sich für die AESIs Diarrhö/Kolitis und Erhöhung von Transaminasen ein geringerer Zusatznutzen einer Duvelisib-Therapie.

Aufgrund des Unterschieds in der medianen Beobachtung von unerwünschten Ereignissen (letzte Dosis + 30 Tage) zwischen den Behandlungsarmen von mehr als 12 Monaten (Duvelisib:

18,79 Monate, 95 %-KI [NA; NA] versus Ofatumumab 6,34 Monate, 95 %-KI [5,32; NA]) sind die Ergebnisse der Sicherheit eingeschränkt beurteilbar.

Hinsichtlich des Auftretens der AESIs Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Neutropenie, Pneumonitis oder Hautauschlag ergaben sich zwar statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Duvelisib, ein geringerer Zusatznutzen ist jedoch nicht belegt.

*Sicherheit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: SUE*

Es ergab sich bei den SUEs ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Duvelisib. Das RR betrug 1,94 (95 %-KI [1,475; 2,555]; $p < 0,0001$), dieser Unterschied spiegelt sich jedoch nicht in den Ereigniszeitanalysen wider (HR = 1,23; 95 %-KI [0,798; 1,906]; $p = 0,3439$). Im Duvelisib-Arm traten doppelt so viele SUE auf, einschließlich der bekannten SUEs für Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitoren: Pneumonie, Kolitis, Diarrhö und febriler Neutropenie.

*Sicherheit – Therapieabbrüche aufgrund von UE*

Insgesamt brachen 38 % Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Duvelisib: 31 %, Ofatumumab: 7 %; bezogen auf die Safety-Population). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Duvelisib. Das RR betrug 4,37 (95 %-KI [2,011; 9,477]; $p < 0,0001$). Dieser Unterschied spiegelt sich jedoch nicht in den Ereigniszeitanalysen wider (HR = 1,27; 95 %-KI [0,472; 3,398]; $p = 0,6389$).

Am häufigsten traten dabei im Duvelisib-Arm die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9 %) auf. Im Ofatumumab-Arm zeigte sich bei den Therapieabbrüchen keine Häufung von SOC oder Preferred Terms (PT).

**Subgruppenanalysen**

Es werden im Folgenden nur Subgruppenergebnisse zusammenfassend dargestellt, die einen Hinweis auf Effektmodifikation zeigten (Interaktionstest $p < 0,05$). Eine Darstellung aller Subgruppenergebnisse findet sich in Anhang 4-G. Es wurden 12 Subgruppenmerkmale *a priori* und zwei Subgruppenmerkmale *post hoc* festgelegt. Bei der Analyse von Subgruppen sind verschiedene Aspekte zu berücksichtigen. Ein Ungleichgewicht zwischen den einzelnen Ausprägungen der Subgruppen sowie die steigende Anzahl statistischer Tests erhöhen die Wahrscheinlichkeit für zufällig statistisch signifikante Ergebnisse. Auch die EMA führt an, dass die Patientenzahlen zu gering sind, um Schlussfolgerungen aus den Subgruppenanalysen zu ziehen [1]. Gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage sind Subgruppenanalysen lediglich dann durchzuführen, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten und Überlebenszeitanalysen mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen auftraten. Das am häufigsten signifikante Subgruppenmerkmal betraf das Merkmal „IgHV Status“. Es zeigte sich bei den Endpunkten PFS, EFS, UE, AESI und SUE. Die Anzahl an Patienten in der jeweiligen Subgruppe betrug 17 (IgHV Status: Mutiert), 65 (IgHV Status: nicht mutiert) und 13 (IgHV Status: nicht ermittelbar) im Duvelisib-Arm. Die Subgruppenergebnisse

für das Merkmal „IgHV Status“ sind demnach aufgrund des Ungleichgewichts der Gruppengröße nicht abschließend interpretierbar.

*Mortalität*

Bezüglich der Subgruppenanalysen für den Endpunkte OS zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede.

*Morbidität*

Die Subgruppenanalysen zeigten insbesondere für die Merkmale „Zeit seit letzter vorheriger Therapie bis zur Randomisierung < 12 Monate“ und „IgHV Status“ Hinweise auf Effektmodifikation. Dabei zeigte sich jeweils ein gleichgerichteter Effekt in den Ausprägungen der Subgruppe.

Für das *a priori* spezifizierte Merkmal „Zeit seit letzter vorheriger Therapie bis zur Randomisierung < 12 Monate“ zeigten die Endpunkte ORR, TRR, PR, LNRR, PFS (nach Monaten) und EFS (nach Monaten) eine statistisch signifikante Überlegenheit von Duvelisib gegenüber Ofatumumab. Der Effekt zeigte sich jeweils in beiden Subgruppen.

Für das *post hoc* spezifizierte Merkmal „IgHV Status“ zeigten die Endpunkte PFS, PFS nach Monaten, EFS und EFS nach Monaten eine statistisch signifikante Überlegenheit von Duvelisib gegenüber Ofatumumab. Der Effekt zeigte sich in unterschiedlichen Subgruppen, es ergab sich jedoch kein Trend für die Häufung des Effekts in einer Subgruppe.

Für den Endpunkt Dauer des Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für weibliche Patienten. Das Fehlen einer Signifikanz bei männlichen Patienten kann jedoch nicht als ein Fehlen eines Behandlungseffektes gewertet werden. Die DUO-Studie ist nicht für Gruppenunterschiede hinsichtlich des Geschlechts gepowert. Für das Merkmal „Geschlecht“ kann eine mögliche Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden, wobei dies in der Gesamtschau keinen Einfluss auf die medizinische Entscheidung für oder gegen eine Duvelisib-Therapie hat.

Hinsichtlich des Stratifizierungsfaktor „Hochrisiko-Zytogenetik (Vorliegen einer 17p Deletion)“ zeigte sich ein Hinweis auf Effektmodifikation für den Endpunkt LNRR.

*Lebensqualität*

Bezüglich der Subgruppenanalysen für den Endpunkte „Veränderung im FACIT-Fatigue Score“ zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen.

*Sicherheit*

Bezüglich der Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Sicherheit zeigten sich Hinweise auf Effektmodifikation bei unterschiedlichen Merkmalen. Am häufigsten zeigten dabei die

Merkmale „Geschlecht“, „IgHV Status“ und „Hochrisiko-Zytogenetik (Vorliegen einer 17p Deletion)“ Hinweise auf Effektmodifikation.
Für das *a priori* spezifizierte Merkmal „Geschlecht“ zeigte sich bei den Endpunkten mindestens einem UE nach SOC Augenerkrankungen, Zeit bis zum 1. UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen, AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie Zeit bis zum 1. SUE ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.
Für das *post hoc* spezifizierte Merkmal „IgHV Status“ zeigte sich bei den Endpunkten Zeit bis zum 1. UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen und Zeit bis zum 1. SUE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen eine Effektmodifikation.
Hinsichtlich des Stratifizierungsfaktors „Hochrisiko-Zytogenetik (Vorliegen einer 17p Deletion)“ zeigten sich bei den Endpunkten Zeit bis zu 1. UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Zeit bis zu 1. UE nach PT Übelkeit, Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis, Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis, sowie Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Die EMA sieht keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Häufigkeit von UEs in der Subgruppenanalyse zwischen den Geschlechtern und schätzt die Verteilung der UEs insgesamt als ausbalanciert ein [1].

Eine Ableitung des Zusatznutzen erfolgt ausschließlich auf Basis der mITT ohne die Berücksichtigung von Subgruppeneffekten.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

In der Auswertung zeigten sich für die mITT-Population in der Dimension Morbidität Vorteile für Duvelisib im Vergleich zu Ofatumumab (Tabelle 4-1). Der Zusatznutzen von Duvelisib basiert auf einer statistisch signifikant höheren Wahrscheinlichkeit, unter Duvelisib ein Gesamtansprechen zu erreichen. Gestützt werden die Daten durch eine statistisch signifikante Verlängerung des Ansprechens sowie auch das Ansprechen der Lymphknoten. Das ereignisfreie Überleben und das progressionsfreie Überleben werden erheblich durch den Einsatz von Duvelisib verlängert und die Patienten erfahren eine Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen (B-Symptome). Bei Duvelisib handelt es sich um eine Erhaltungstherapie und somit stellt ein Verhindern einer signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Duvelisib zeigt keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten gemessen am EQ-5D-VAS. Auch in der Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität anhand des FACIT-F zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und somit ein positives Ergebnis. Für das Merkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ zeigten sich keine Hinweise auf Effektmodifikation bezogen auf die Wirksamkeit von Duvelisib und auch die EMA schränkt

die Indikation nicht bezüglich dieses Merkmals ein. Die positiven Behandlungseffekte von Duvelisib werden somit unabhängig vom Mutationsstatus des Patienten in der dritten Therapielinie erzielt. In der Dimension Sicherheit zeigten sich Nachteile einer Duvelisib-Therapie bei den AESI Diarrhö/Kolitis und Erhöhung von Transaminasen. Nach Zulassung in den USA wurden insgesamt etwa 1 254 Patienten mit Duvelisib als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Wirkstoff behandelt. Die Exposition der Patienten zwischen dem 24.09.2018 und dem 23.03.2019 wird auf ca. 23,5 Patientenjahre geschätzt. Im Berichtszeitraum wurden keine neuen Risiken identifiziert. Darüber hinaus gab es keine signifikanten Änderungen in Hinblick auf Häufigkeit oder Schweregrad von UEs. Es ergaben sich keine neuen sicherheitsrelevanten Informationen oder Sicherheitsbedenken in Bezug auf das Sicherheitsprofil von Duvelisib [1].

Duvelisib als oral wirksamer, hochselektiver, dualer Inhibitor der PI3K-δ und PI3K-γ bietet den stark vorbehandelten CLL-Patienten eine neue Behandlungsmöglichkeit. Die Enzyme werden bevorzugt in Leukozyten exprimiert und PI3K-δ und PI3K-γ haben jeweils unterschiedliche und sich überwiegend nicht überschneidende Aufgaben bei der Funktion von B-Zellen, T-Zellen und myeloischen Zellen. Zusätzlich zu ihrer Bedeutung beim intrinsischen Überleben der malignen B-Zellen, haben PI3K-δ und PI3K-γ auch eine Rolle in dem dynamischen Zusammenspiel zwischen Tumorzellen und der Mikroumgebung, sowie beim Etablieren und Aufrechterhalten der Tumor-Mikroumgebung selbst. Diese ist dafür bekannt, dass sie von zentraler Bedeutung bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von hämatologischen Malignomen wie CLL ist. Die Hemmung der beiden Isoformen der PI3K durch eine Therapie mit Duvelisib hat somit vielschichtige Effekte auf das Wachstum und Überleben von Tumorzellen.

In der dritten Therapielinie steht mit Duvelisib ein alternativer Wirkmechanismus zu der Behandlung mit Bruton-Tyrosin Kinase (BTK)-Inhibitoren und Anti-B-Cell-Lymphoma-2-Protein (BCL-2)-Inhibitoren (separat oder in Kombination) sowie für Patienten mit bereits mindestens einer Rituximab-enthaltenden Vortherapie zur Verfügung. Insbesondere für Patienten, bei denen eine Behandlung mit BTK-Inhibitoren, BCL-2-Inhibitoren oder Rituximab versagt hat und bei denen weitere verfügbare Therapien kontraindiziert sind (z. B. aufgrund von kardiovaskulärem Risiko) erhalten mit Duvelisib eine neue Behandlungsmöglichkeit. Duvelisib stellt als orale Monotherapie eine kostengünstigere Behandlungsoption im Vergleich zu Kombinationstherapien dar. Zudem verringert Duvelisib durch die orale Darreichungsform mögliche Behandlungsverzögerungen, die mit der Planung von IV-Infusionen verbunden sein können und ermöglicht Patienten mit eingeschränkter Mobilität, die Anzahl an Arztbesuchen zu minimieren.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation von bereits zweifach vortherapierten Patienten und der im Allgemeinen als unheilbar geltenden Erkrankung, erscheint eine derartige Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, ein allgemeines Ansprechen auf die Therapie sowie eine nachweisbare Verbesserung von B-Symptomen von hoher Relevanz für den Patienten und sollte dem Sicherheitsprofil gegenübergestellt. Es liegt demnach aus der vorlegten Evidenz ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** vor.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

*Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Duvelisib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit R/R CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien im Hinblick auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der verfügbaren Evidenz zu bestimmen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens soll auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studie bewertet werden. Die positive Zulassungsentscheidung basiert auf Resultaten aus der randomisierten klinischen DUO-Studie der Phase III.

**Patientenpopulation**
Erwachsene Patienten mit CLL, die zuvor mit mindestens zwei Therapien behandelt wurden. Diese Zielpopulation wird im Folgenden als mITT bezeichnet.

**Intervention**
Duvelisib wurde oral (als Kapsel) zweimal täglich in Zyklen von 28 Tagen während der

gesamten Studie eingenommen. Die Anfangsdosierung betrug 25 mg zweimal täglich, obwohl die Dosis bei einzelnen Patienten aufgrund von auftretender Toxizität in Verbindung mit Duvelisib oder nach Ermessen des Prüfarztes modifiziert werden konnte (reduziert oder ausgesetzt).

**Vergleichstherapie**

Die Vergleichstherapie ist aus dem Verfahren von Acalabrutinib bekannt (siehe Modul 3 A). Eine Einschränkung der Recherche auf diese Vergleichstherapie ist nicht möglich, da die pivotale DUO-Studie mit diesen Suchkriterien nicht identifiziert werden könnte. Im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier wird die zur Zulassung herangezogene und somit beurteilungsrelevant DUO-Studie dargestellt. In dieser Studie wurde die Überlegenheit der Behandlung mit Duvelisib gegenüber der Behandlung mit Ofatumumab bei Patienten mit R/R CLL untersucht. Ofatumumab wurde gemäß der Fachinformation verabreicht.

**Endpunkte**

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand folgender Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit bewertet:

***Mortalität***

- Gesamtüberleben

***Morbidität***

- Gesamtansprechen
  - Gesamtansprechrate
  - Zeit bis zum Ansprechen
  - Dauer des Ansprechens
- Bestes Gesamtansprechen
  - Vollständiges Ansprechen
  - Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarkserholung
  - Partielles Ansprechen
  - Partielles Ansprechen mit Lymphozytose
  - Stabile Erkrankung
  - Progrediente Erkrankung
- Lymphknoten-Ansprechrate
- Progressionsfreies Überleben
  - Ereignisfreies Überleben
- B-Symptomatik
- EuroQol 5 Dimensionen – Visuelle Analogskala

***Lebensqualität***

- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue

***Sicherheit***

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad
- Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: Diarrhö/Kolitis, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Neutropenie, Pneumonitis, Hautausschlag, Erhöhung von Transaminasen
- Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

**Studientypen**
Es handelt sich bei der DUO-Studie um eine multizentrische, zweiarmige, randomisierte, offene, Phase-III-Studie.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien

| Kriterium | | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| **1** | **Patientenpopulation** | Erwachsene Patienten mit CLL, die zuvor mit mindestens 2 Therapien behandelt wurden | Patientenpopulation abweichend | Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) |
| **2** | **Intervention** | Duvelisib Monotherapie nach Maßgabe der Fachinformation | Intervention abweichend | Der Einsatz von Duvelisib muss zulassungskonform erfolgen. |
| **3** | **Vergleichstherapie** | Keine Einschränkung[a] | --- | --- |
| **4** | **Endpunkte** | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu<br>• Mortalität<br>• Morbidität<br>• Gesundheitsbezogener Lebensqualität<br>• Sicherheit | Keine patientenrelevanten Endpunkte. | Anforderungen von AMNutzenV [15] und IQWiG Methodenpapier [16] |
| **5** | **Studiendesign** | RCT | Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind.<br>Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen | Studientyp mit der höchsten Ergebnis-sicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [17] |
| **6** | **Studiendauer** | Keine Einschränkung<br>(die Studiendauer hängt in onkologischen Indikationen vom Auftreten der Ereignisse ab) | --- | --- |
| **7** | **Publikationstyp** | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short | Anforderung gemäß VerfO des G-BA [17] |

| Kriterium | | Einschlusskriterium | Ausschlusskriterium | Begründung |
|---|---|---|---|---|
| | | | Survey, unsystematische Übersichtsarbeit). | |
| **8** | **Studienstatus** | Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen. | Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse. | |

[a] Die Vergleichstherapie ist aus dem Verfahren von Acalabrutinib bekannt (siehe Modul 3 A). Eine Einschränkung der Recherche auf diese Vergleichstherapie ist nicht möglich, da die pivotale DUO-Studie mit diesen Suchkriterien nicht identifiziert werden könnte. Es wurde daher eine Recherche ohne Einschränkung auf eine Vergleichstherapie durchgeführt. Dieses Vorgehen ist adäquat, da die zur Zulassung herangezogene DUO-Studie beurteilungsrelevant ist.

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; VerfO: Verfahrensordnung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs wurde im am 15.12.2021 in den Datenbanken MEDLINE, der Cochrane Library sowie in EMBASE durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien zu Studientyp, Studiendauer, Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Die jeweiligen Suchstrategien zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-

Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 15.12.2021 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Duvelisib eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor,

wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien und der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte wurden auf Basis der Vorgaben der VerfO des G-BA (siehe Anhang 4-F) bewertet.

Es wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde jeweils in die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde ebenfalls in die Kategorien „niedrig“ und „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss von der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient der Diskussion der Studienergebnisse und Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

#### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Es wurden eine Studie identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnten. Hierbei handelt es sich um die DUO-Studie.

Das Design und die Methodik dieser Studien werden in Abschnitt 4.3.1 und den dazugehörigen Anhängen dargestellt. Die Beschreibung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) sowie des CONSORT-Flow-Charts. Die Informationen dafür wurden den Studienprotokollen und den statistischen Analyseplänen entnommen [3].

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als*

---

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier werden Patienten mit R/R CLL aus der DUO-Studie dargestellt, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben. Diese Population wurde anhand folgender Charakteristika beschrieben:

- Geschlecht
- Herkunft (weiß oder „schwarz oder Afroamerikanisch“ oder unbekannt oder andere oder nicht angegeben)
- Ethnie
- Alter
- Alterskategorie (< 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre)
- Größe
- Gewicht
- BMI
- Region (Asien-Pazifik oder Europa oder Nord-Amerika)
- Jahre seit Erstdiagnose bis zur Randomisierung
- Therapiedauer in Monaten
- Monate seit letzter Rezidiv-/Refraktär-Diagnose bis zur Randomisierung
- Binet- und Rai-Stadium bei Erstdiagnose
- Binet- und Rai-Stadium bei Studienbeginn
- Biomaker: IgHV-Status, 17p-Deletion, Cluster of Differentiation (CD)38, Zeta-chain-associated protein kinase (ZAP)70, TP53-Mutation, 17p-Deletion oder TP53-Mutation
- Risikofaktoren:
    - Hochrisiko-Zytogenetik (Vorliegen einer 17p-Deletion)
    - Refraktäres/frühes Rezidiv auf Purin-Analoga-basierte Therapie (definiert als Progression < 12 Monate nach Fludarabin/Pentostatin)

  - Zytopenie(n) Grad 4 zu Baseline
- Bulky-Disease zu Baseline
- ECOG Performance Status zu Baseline
- Anzahl der vorherigen systemischen Therapien
- Patienten mit < 12 Monate seit letzter systemischer Therapie
- Monate seit letzter vorheriger systemischer Therapie bis zur Randomisierung
- Art der vorherigen Behandlung

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Duvelisib in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu bewerten, wurden die unten aufgeführten Endpunkte untersucht. Die Endpunkte bezogen sich auf folgende Aspekte des Nutzens einer medizinischen Intervention: Verlängerung des Überlebens (Mortalität), Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verringerung von unerwünschten Ereignissen.

***Mortalität***

- Gesamtüberleben

***Morbidität***

- Gesamtansprechen
  - Gesamtansprechrate
  - Zeit bis zum Ansprechen
  - Dauer des Ansprechens
- Bestes Gesamtansprechen
  - Vollständiges Ansprechen
  - Vollständiges Ansprechen mit unvollständiger Knochenmarkserholung
  - Partielles Ansprechen
  - Partielles Ansprechen mit Lymphozytose
  - Stabile Erkrankung
  - Progrediente Erkrankung
- Lymphknoten-Ansprechrate
- Progressionsfreies Überleben
  - Ereignisfreies Überleben

- B-Symptomatik
- EuroQol 5 Dimensionen – Visuelle Analogskala

***Lebensqualität***

- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue

***Sicherheit***

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse gemäß Schweregrad
- Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse: Diarrhö/Kolitis, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Neutropenie, Pneumonitis, Hautausschlag, Erhöhung von Transaminasen
- Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

**Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**
Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Duvelisib bei erwachsenen Patienten mit R/R CLL wird die DUO-Studie herangezogen.

**Endpunktkategorie Mortalität**

***Mortalität – Gesamtüberleben: OS***
Das Gesamtüberleben stellt die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache dar. Der Endpunkt OS ermöglicht damit eine direkte Bewertung der Verlängerung des Überlebens und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Patientenrelevanz: Die Mortalität ist ein in der VerfO definierter patientenrelevanter Endpunkt [17]. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [17].

**Endpunktkategorie Morbidität**

***Morbidität – Gesamtansprechrate: ORR***
Das Ansprechen wurde anhand der iwCLL-Kriterien beurteilt [18; 19].

Tabelle 4-3: CLL-Ansprechkriterien (modifiziert nach iwCLL)

| Variable | CR | PR | PD |
|---|---|---|---|
| **Gruppe A** | | | |
| Lymphoadenopathie (CT-Scans) | Keine > 1,5 cm | Abnahme ≥ 50 % | Neue Läsion (> 1,5 cm) oder Zunahme im Durchmesser ≥ 50 % einer Läsion oder Summe der Querschnittsfläche (SPD) [a] |
| Hepatomegalie (CT-Aufnahme) [b] | Keine | Abnahme ≥ 50 % oder normal | Zunahme ≥ 50 % zu Baseline oder *de novo* [a] |
| Splenomegalie (CT-Aufnahme) [b] | Keine | Abnahme ≥ 50 % oder normal | Zunahme ≥ 50 % zu Baseline oder *de novo* [a] |
| Lymphozyten im Blut | < 4000/µL | Abnahme ≥ 50 % zu Baseline oder < 4000/µL | Zunahme ≥ 50 % zu Baseline oder Nadir (je nachdem welches niedriger ist) und ≥ 5000/µL |
| Knochenmark [c] | Normozellulär, < 30 % Lymphozyten, keine B-lymphoiden Knoten. Hypozellulär definiert Cri in subjects | Sofern durchgeführt:<br>50 %ige Reduktion im Knochenmarksinfiltrat oder Vorhandensein von B-lymphoiden Knoten | |
| **Gruppe B** | | | |
| Thrombozytenzahl ohne Transfusionen oder Wachstumsfaktoren | > 100 000/µL | > 100 000/µL oder Zunahme ≥ 50 % zu Baseline | Abnahme ≥ 50 % zu Baseline |
| Hämoglobin ohne Transfusionen oder Wachstumsfaktoren | > 11,0 g/dL | > 11,0 g/dL oder Zunahme ≥ 50 % zu Baseline | Abnahme > 2,0 g/dL zu Baseline |
| Neutrophile ohne Wachstumsfaktoren | > 1 500/µL | > 1 500/µL oder Verbesserung ≥ 50 % zu Baseline | |

Hinweis: Gruppe A Kriterien definieren die Tumorlast; Kriterien der Gruppe B definierten die Funktion des hämatopoetischen Systems (oder Knochenmarks).
[a] Das durch CT-Scan bestätigte Fortschreiten der Krankheit war erforderlich, um Befunde aus der körperlichen Untersuchung ohne andere Gruppe A-Kriterien oder bei Verschlechterung krankheitsbedingter konstitutioneller Symptome / Zytopenie (n).
[b] Körperliche Untersuchungen waren die Mindestanforderung, um die Kriterien für PR oder SD zu erfüllen. Für die Bestimmung des Ansprechens war ein CT-Scan erforderlich. Dies bestätige CR/CRi oder wenn die körperliche Untersuchung nicht schlüssig war.

[c] Knochenmarksparameter waren bei der Einstellung einiger Ansprechkategorien möglicherweise irrelevant.

CLL: chronische lymphatische Leukämie, CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen), CRi: Complete Response (vollständiges Ansprechen) mit unvollständiger Knochenmarkserholung, CT: Computertomographie, PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung), PR: Partial Response (partielles Ansprechen), SPD: sum of the products of multiple lymph nodes (Summe der Querschnittsflächen)

Quelle: Klinischer Studienbericht Tabelle 9 [3]

Ansprechen war wie folgt definiert:

- CR: Alle Kriterien wurden erfüllt und die Probanden hatten keine krankheitsbedingten konstitutionellen Symptome.
- PR: mindestens 2 der Kriterien der Gruppe A plus 1 Kriterium der Gruppe B waren erfüllt. Für Patienten mit Lymphadenopathie zu Studienbeginn als einzigem abnormalen Kriterium der Gruppe A (z. B. keine Organomegalie, Blutlymphozytenzahl < 4000/µL und ohne Knochenmark) mussten alle Gruppe A-Kriterien plus 1 Gruppe B-Kriterium erfüllt sein.
- PRwL: nur für Patienten mit Lymphadenopathie zu Studienbeginn als einziges abnormes Kriterium der Gruppe A (z. B. keine Organomegalie, Blutlymphozytenzahl < 4000/µL und ohne Knochenmark), die eine Reduktion der Lymphadenopathie um ≥ 50 % zeigten plus 1 Kriterium der Gruppe B mit isolierter progressiver Lymphozytose (Blutlymphozytenzahl ≥ 4000/µl) erfüllten.
- Stabile Erkrankung (Stable Disease [SD]): Fehlen einer PD und Versagen mindestens eine PR/PRwL zu erreichen.
- Progrediente Erkrankung (Progressive Disease [PD]): Auftreten neuer Läsionen oder mindestens einer der Gruppe A- oder Gruppe B-Kriterien wurden mit folgenden Ausnahmen erfüllt:
    - Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaft von Duvelisib, CLL-Zellen aus dem Gewebe in das periphere Blut zu mobilisieren, wurde eine isolierte Lymphozytose nicht als PD bewertet bei Vorliegen anderer Hinweise eines Ansprechens wie reduzierter Lymphknotengröße oder Organomegalie oder Verbesserung des Hämoglobins/der Blutplättchen.
    - Wenn eine neue Läsion oder eine isolierte Zunahme der Zielläsion(en) einer anderen Ursache (z. B. Infektion) zugeschrieben wurde, führten diese Befunde allein nicht zur Beurteilung einer PD, insbesondere bei Beobachtung einer reduzierten Lymphknotengröße oder Organomegalie oder Verbesserung von Hämoglobin/Blutplättchen. Radiologische Persistenz von diesen Befunden für > 4 Wochen war wahrscheinlich ein Fortschreiten der Erkrankung (CT-Aufnahme zur Bestätigung erforderlich).

Das Ansprechen und Fortschreiten der Erkrankung wurde anhand folgender Bewertungen beurteilt:

- Knochenmarkaspirat- und/oder Knochenmarkbiopsie (zur Bestätigung von CR oder CRi)
- CT-Aufnahmen von Brust, Bauch und Becken. Andere Scans könnten durchgeführt werden (z. B. Kopf-CT), wenn klinisch angezeigt oder im Bereich bereits aufgetretener Erkrankungsareale. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) konnte ergänzt werden, wenn klinisch angezeigt, die gewählte Maßnahme sollte aber gleichbleibend bei jedem Probanden über den gesamten Studienverlauf herangezogen werden.

- Vollständiges Blutbild und Differenzialblutbild
- Blutprobe zur Beurteilung der minimalen Resterkrankung (Minimum Residual Disease [MRD]) bei Probanden mit dokumentierter CR
- Krankheitsbedingte Symptome
    - Fokussierte körperliche Untersuchung
    - ECOG-Performance-Status als Maß für Fatigue
    - Krankheitsbedingte konstitutionelle Symptome (Fieber [d. h. Temperatur > 38 C] ohne Anzeichen von Infektion, Gewichtsverlust und Nachtschweiß ohne Anzeichen einer Infektion)

Diese Bewertungen wurden durchgeführt bis eine fortschreitende Erkrankung (PD) oder ein andere Krebs-Therapie eingeleitet wurde (zu diesem Zeitpunkt erfolgte das OS-Follow-up), das Einverständnis zurückgezogen wurde oder Tod eintrat.

Die ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit CR, Cri, PR oder PRwL.

Patientenrelevanz: Ein bestmögliches Ansprechen mit rascher Symptomkontrolle und der Reduktion CLL-bedingter Komplikationen ist ein wesentliches Ziel der Behandlung. Basierend auf dem Endpunkt CR/CRi werden Therapie-Entscheidungen getroffen und das Staging innerhalb von klinischen Studien vorgenommen. Auch außerhalb klinischer Studien wird eine Knochenmarksbiopsie als unterstützender Parameter zur Einschätzung des Ansprechens herangezogen [20]. Im Zulassungskontext stellt die ORR die zentrale Zielvariable für die Beurteilung der Wirksamkeit einer Intervention zur Behandlung der CLL dar, da sie einen klaren Beleg für die Antitumoraktivität liefert und bereits nach zwei bis drei Monaten gemessen werden kann.

***Morbidität – Progressionsfreies Überleben: PFS***

Das PFS wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Eintreten einer PD oder Tod jeglicher Ursache.

Patientenrelevanz: Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Diskussionen zur Patientenrelevanz des Endpunktes PFS innerhalb der frühen Nutzenbewertung ist kontrovers. Hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS bestehen unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA [21]. Die EMA berücksichtigt das PFS neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einen der primären Studienendpunkte innerhalb klinischer Studien zu neuen Krebstherapien [22]. Tumorprogression wurde in den Zulassungsstudien zu Duvelisib anhand der iwCLL-Kriterien beurteilt [18; 19] bewerten. Das PFS reflektiert das Tumorwachstum und drückt so den Zeitraum bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes aus. In klinischen Studien wird das PFS daher sehr häufig als Endpunkt gewählt, da es den direkten klinischen Nutzen und auch das Risiko-Nutzen-Verhältnis darstellt. Damit ist das PFS für die Bewertung der klinischen

Wirksamkeit von Wirkstoffen gegen Tumorerkrankungen geeignet und stellt einen Endpunkt für die Bewertung der Verbesserung des Gesundheitszustandes dar.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das EFS ist definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Krankheitsprogression, vorzeitigem Abbruch der randomisierten Behandlung unabhängig von der Ursache oder Tod jeder Ursache, was immer zuerst auftritt.

Patientenrelevanz: Besonders hinsichtlich der Sicherheit einer Therapie (Toxizität) hat das EFS eine hohe Bedeutung für die Bewertung. Damit steht das EFS in engem Zusammenhang mit der Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten bzw. der Verringerung von unerwünschten Ereignissen [12]. Die EMA empfiehlt das Fortsetzen der Duvelisib-Behandlung bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt [13]. Eine Krankheitsprogression induziert somit für Patienten unter Duvelisib-Behandlung einen Therapiewechsel und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

***Morbidität – Lymphknoten-Ansprechrate: LNRR***

Die LNRR war definiert als ≥ 50 % Abnahme des SPD der Ziellymphknoten. Die LNRR beinhaltet somit ein patientenindividuelles Kriterium, nämlich ein Ansprechen der Lymphadenopathien und extranodalen Lymphome und eine mindestens 50 %ige Reduktion der SPD bezogen auf den individuellen Ausgangswert.

Patientenrelevanz: Das krankheitsspezifische Symptom Lymphadenopathie dient der Klassifikation (siehe Modul 3 A, Stadieneinteilung nach Rai). Lymphadenopathie und/oder Lymphknotenvergrößerungen sind durch den Patienten spürbar und demnach patientenrelevant und stellen gemäß der der DGO eine Indikation zur Therapie dar [23]. Gemäß Verfahren in einer vergleichbaren Indikation stuft der G-BA eine Lymphknotenschwellungen als patientenrelevant ein [24]. Als standardisiertes Verfahren hat sich die Bestimmung der SPD in Verbindung mit Bildgebung durch CT oder MRT etabliert. Die Reduktion der Lymphknotengröße führt bei den Patienten zu einer verbesserten Lebensqualität [18].

***Morbidität – B-Symptomatik***

Die Rückgangsrate der B-Symptomatik ist definiert als der Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierter B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %) bei Baseline, die ein Abklingen aller B-Symptome zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlungszeit erreicht haben.

Patientenrelevanz: Die B-Symptomatik steht in engem Zusammenhang mit hoch malignen lymphatischen Tumoren und wird daher als Lymphom-bedingtes Symptom angesehen. Die B-Symptomatik gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen. Der B-Symptomatik Rückgang gibt daher über die Beschreibung verschiedener Symptome direkten Aufschluss über den klinischen Nutzen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten [12].

***Morbidität – EQ-5D-VAS***

Beim EQ-5D handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird durch den Patienten tagesaktuell die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit.

Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht.

Patientenrelevanz: Der EQ-5D-VAS ist ein gebräuchliches Instrument in klinischen Studien zur Beschreibung und Auswertung des Gesundheitszustandes von Patienten, das auch vom G-BA und vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bereits als valides Messinstrument bei onkologischen Erkrankungen akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen worden ist und auch für die Bevölkerung in Deutschland validiert wurde [25]. Der selbstberichte Gesundheitszustand, insbesondere dessen Verbesserung sowie der Rückgang von Krankheitssymptomen, wird als patientenrelevant angesehen.

**Endpunktkategorie Lebensqualität**

***Lebensqualität – FACIT-F***

Der FACIT-F-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität. Er ist validiert und sensitiv für die Veränderung der Fatigue bei Krebspatienten [26].

Anhand von 13 Items wird die Müdigkeit und die Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue bewertet. Der FACIT-F-Fragebogen reicht von 0 (schlechteste Lebensqualität) bis 52 (beste Lebensqualität) und erfasst die üblichen Tagesaktivitäten in der vergangenen Woche anhand der Items:

- Ich bin erschöpft.
- Ich fühle mich insgesamt schwach.
- Ich fühle mich lustlos (ausgelaugt).
- Ich bin müde.
- Es fällt mir schwer, etwas anzufangen, weil ich müde bin.
- Es fällt mir schwer, etwas zu Ende zu führen, weil ich müde bin.
- Ich habe Energie.

- Ich bin in der Lage, meinen gewohnten Aktivitäten nachzugehen (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.).
- Ich habe das Bedürfnis, tagsüber zu schlafen.
- Ich bin zu müde, um zu essen.
- Ich brauche Hilfe bei meinen gewohnten Aktivitäten (Beruf, Einkaufen, Schule, Freizeit, Sport usw.).
- Ich bin frustriert, weil ich zu müde bin, die Dinge zu tun, die ich machen möchte.
- Ich musste meine sozialen Aktivitäten einschränken, weil ich müde bin.

Patientenrelevanz: Der FACIT-F wird durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft [27]: *Da es sich bei Fatigue um das häufigste Symptom bei Patienten mit CLL handelt, ist die spezielle Betrachtung dieses Symptoms für die Patientenpopulation adäquat.*

***Sicherheit***

Jedes unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Krankheit wurde als UE definiert, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Alle erfassten UEs wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 16.1) kodiert und zusätzlich nach SOCs differenziert.

Zudem wurden Patienten mit UEs, die zu einem Therapieabbruch führten und SUEs erfasst.

Patientenrelevanz: UEs haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [17].

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Da für dieses Nutzenbewertungsdossier nur eine relevante Studie identifiziert werden konnte, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[7] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Im statistischen Analyseplan der DUO-Studie waren Sensitivitätsanalysen ausschließlich für Patienten mit R/R CLL ohne Einschränkung auf vorangegangene Therapielinien spezifiziert. Bei dieser Population handelt es sich um die nicht-bewertungsrelevante ITT, diese Sensitivitätsanalysen werden daher nicht weiter aufgeführt.

Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier werden Patienten mit R/R CLL aus der DUO-Studie dargestellt, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben. Für diese Population wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

PFS Sensitivitätsanalysen:

- Ereignisfreies Überleben (*a priori* definiert)
- Für die Beurteilung durch die EMA wurden vier Sensitivitätsanalysen durchgeführt [1]:
  - i Patienten, die vor der Bestätigung der Krankheitsprogression eine neue Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der neuen Krebstherapie zensiert
  - ii Patienten, die eine neue Krebstherapie im Ofatumumab-Arm erhielten, wurden bis zum Tod oder zum Datenschnitt beobachtet (Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien)
  - iii PFS-Daten für Patienten, die eine neue Krebstherapie erhalten haben, wurden basierend auf Patienten im selben Behandlungsarm imputiert (Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien)
  - iv Patienten, die vor dem dokumentierten PFS eine neue Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt des Wechsels als PFS-Ereignisse imputiert (Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien)

ORR Sensitivitätsanalysen:

- Gesamtansprechrate ohne PRwL (*a priori* definiert) (dargestellt in Anhang 4-G)

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien *a priori* geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.9).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier werden Patienten mit R/R CLL aus der DUO-Studie dargestellt, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben.

Um die Ergebnisse der DUO-Studie für diese Population hinsichtlich klinischer und demographischer Effektmodifikatoren beurteilen zu können, werden folgende *a priori* oder *post hoc* spezifizierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

1) Alterskategorie (< 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre) (*a priori* spezifiziert)

2) Region (Asien-Pazifik oder Europa oder Nord-Amerika) (*post hoc* spezifiziert)

3) Geschlecht (männlich oder weiblich) (*a priori* spezifiziert)

4) Herkunft (weiß oder „schwarz oder Afroamerikanisch“ oder unbekannt oder andere oder nicht angegeben) (*a priori* spezifiziert)

5) Ofatumumab-Vorbehandlung (ja oder nein) (*a priori* spezifiziert)

6) Zeit seit letzter vorheriger Therapie bis zur Randomisierung < 12 Monate (ja oder nein) (*a priori* spezifiziert)

7) Refraktäres/frühes Rezidiv auf Purin-Analoga-basierte Therapie (definiert als Progression < 12 Monate nach Fludarabin/Pentostatin) (Stratifizierungsfaktor) (vorhanden oder nicht vorhanden)

8) Zytopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie Grad 4 zu Baseline (Stratifizierungsfaktor) (vorhanden oder nicht vorhanden)

9) ECOG-Status zu Baseline (0 oder 1 versus 2 versus nicht angegeben) (*a priori* spezifiziert)

10) 17p Deletion oder TP53-Mutation (keine von beiden vorhanden oder „eine oder beide vorhanden“ oder nicht ermittelbar) (*a priori* spezifiziert)

11) Hochrisiko-Zytogenetik (Vorliegen einer 17p Deletion) gemäß Zentrallabor (Stratifizierungsfaktor) (vorhanden oder nicht vorhanden)

12) IgHV Status (mutiert oder nicht mutiert oder nicht ermittelbar) (*post hoc* spezifiziert)

Die prädefinierte Subgruppe Diagnose (CLL oder SLL) wird nicht dargestellt, da die Zulassung von Duvelisib SLL und CLL als eine Indikation betrachtet [1].

Um die Therapieeffekte von Duvelisib ab der Drittlinientherapie der R/R CLL zu prüfen, werden im vorliegenden Dossier Subgruppen bzw. potentielle Effektmodifikatoren für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Es werden zum einen die im Studienprotokoll definierten und bei der Randomisierung angewandten Stratifikationsfaktoren berücksichtigt, zum anderen werden zusätzliche demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika als relevante Parameter berücksichtigt.

Begründungen für die Wahl der Subgruppen:

***Alterskategorie***

Laut Fachinformation ist Duvelisib indiziert bei erwachsenen Patienten. Die europäische Zulassungsbehörde EMA forderte ausdrücklich eine gesonderte Betrachtung von älteren Patienten (Sicherheit bei besonderen Patientengruppen) bei [1]. Laut EMA sind Patienten ab 65 Jahren zu betrachten [13]. Es werden daher die Altersklassen < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre unterschieden. Ältere Patienten leiden häufiger an Komorbiditäten, nehmen häufiger Begleitmedikation ein und besitzen daher ein höheres Risiko für Nebenwirkungen als jüngere Patienten. Das Merkmal Alter wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert.

***Region***

Der Einfluss eventuell unterschiedlicher Versorgungssituationen in den geographischen Regionen wird anhand des Merkmals Region untersucht. Das Merkmal Region wurde *post hoc* analysiert.

***Geschlecht***

Männer erkranken etwas häufiger an CLL. Die Neuerkrankungen liegen bei 8 600 Männer und 6 400 Frauen (siehe Modul 3 A). In der DUO-Studie betrug der Anteil männlicher Patienten 62 % (Duvelisib-Behandlung) bzw. bei 55 % (Ofatumumab-Behandlung). Das Merkmal Geschlecht wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert.

***Herkunft***

In der DUO-Studie wurden die ethnischen Zugehörigkeiten kaukasisch, schwarz und sonstige unterschieden. Die Rationale für die Unterscheidung nach ethnischer Zugehörigkeit sind mögliche Unterschiede in der Wirksamkeit von Arzneimitteln bei ethnischen Gruppen. Intrinsische Faktoren, wie z. B. Unterschiede im Metabolismus oder in der Ausscheidung von Arzneimitteln, äußere Faktoren, wie Diät oder Umweltfaktoren, oder eine Kombination aus beidem werden diskutiert. Das Merkmal Herkunft wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert.

***Ofatumumab-Vorbehandlung***

Eine Re-Therapie mit Ofatumumab wird als ungünstiger Prognosefaktor für die Patienten angesehen. Die Leitlinie der DGHO empfiehlt beispielsweise bei Patienten ohne del(17p13)/TP53-Mutation oder komplexem Karyotyp oder einer IgHV-Mutation keine erneute Therapie mit vorangegangenen Substanzen [23]. Das Merkmal Ofatumumab-Vorbehandlung wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert.

***Zeit seit letzter vorheriger Therapie bis zur Randomisierung < 12 Monate***

Das Auftreten eines Rezidivs ≤ 6 Monate wird gemäß Leitlinie als refraktär bezeichnet [23]. Das Kriterium < 12 Monate schließt demnach sowohl Patienten mit rezidivierter als auch refraktärer CLL-Erkrankung mit ein. Es grenzt dennoch die Patientenpopulation auf Patienten mit schnellem Wiederauftreten der Erkrankung ein. Das Merkmal letzte vorherige Therapie bis zur Randomisierung < 12 Monate wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert.

***Refraktäres/frühes Rezidiv auf Purin-Analoga-basierte Therapie (definiert als Progression < 12 Monate nach Fludarabin/Pentostatin) gemäß Prüfarzt***

Das Merkmal Refraktäres/frühes Rezidiv auf Purin-Analoga-basierte Therapie wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert und ist einer der Stratifizierungsfaktoren.

***Zytopenie(n) (Neutropenie oder Thrombozytopenie) Grad 4 zu Baseline gemäß Prüfarzt***

Eine schwere Zytopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie kennzeichnet die Schwere der Erkrankung. Sie führen zu einem hohen Morbiditäts- und Sterberisiko. Das Merkmal Zytopenie(n) (Neutropenie oder Thrombozytopenie) Grad 4 wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert und ist einer der Stratifizierungsfaktoren.

***ECOG-Status zu Baseline***

Der ECOG-Status spiegelt das Vorliegen von Symptomen wider [20]. Die ESMO-Leitlinie spricht sich bei einem ECOG von 2 für das Einleiten einer Therapie aus. Das Merkmal ECOG-Status wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert.

***17p Deletion oder TP53-Mutation***

Die Leitlinien unterscheiden in der Wahl der Therapie anhand des Status der 17p Deletion oder TP53-Mutation in Hochrisiko-Patienten (eine oder beide vorhanden) und Patienten mit geringerem Risiko (keine vorhanden) [23]. Der Status der 17p Deletion oder TP53-Mutation wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert.

***Hochrisiko-Mutation (17p Deletion) gemäß Zentrallabor***

Die Leitlinien unterscheiden in der Wahl der Therapie anhand des Mutationsstatuses in Hochrisiko-Patienten (del17p positiv) und Patienten mit geringerem Risiko (del17p negativ) basierend auf dem Vorhandensein einer 17p Deletion [23]. Das Merkmal Hochrisiko-Mutation (17p Deletion) wurde anhand des statistischen Analyseplans der DUO-Studie präspezifiziert und ist einer der Stratifizierungsfaktoren.

***IgHV Status***

Die Leitlinien unterscheiden in der Wahl der Therapie anhand des Mutationsstatuses in Hochrisiko-Patienten (IgHV negativ) und Patienten mit geringerem Risiko (IgHV positiv) basierend auf dem Vorhandensein einer 17p Deletion [23]. Das Merkmal IgHV Status wurde *post hoc* analysiert.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[10] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für dieses Nutzenbewertungsdossier wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

## 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein", Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Zulassungsstudie (ja/nein)** | **Sponsor (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)** | **Studiendauer ggf. Datenschnitt** | **Therapiearme** |
|---|---|---|---|---|---|
| DUO | ja | ja | Abgeschlossen | 72 Monate<br>bis zu 6 Jahre OS-Follow-up | Arm 1: Duvelisib<br>Arm 2: Ofatumumab |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studienbezeichnung** | **Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie** |
|---|---|
| Nicht zutreffend. | |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie*

*viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

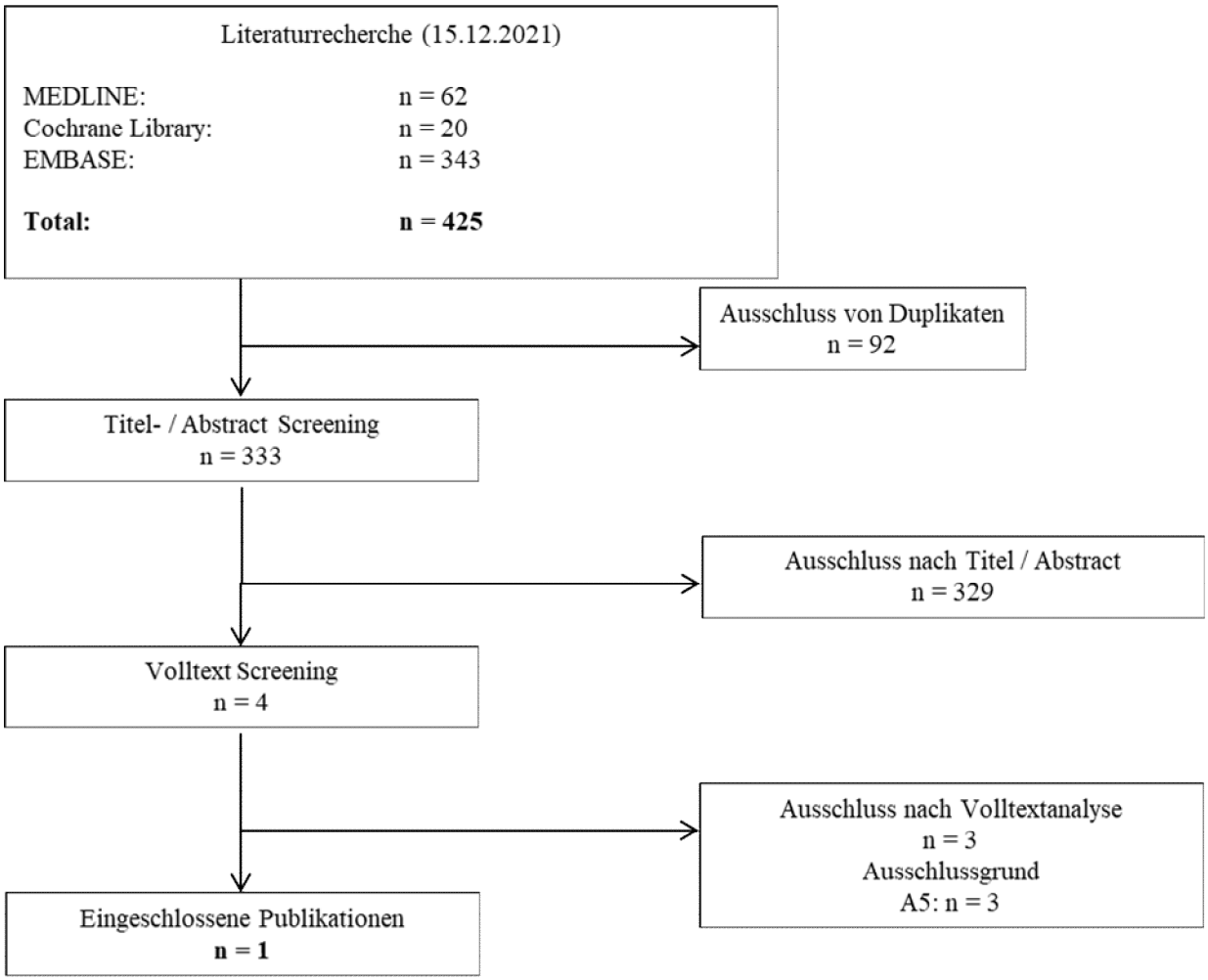



Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 425 Treffer. Nach Ausschluss von 92 Duplikaten wurden die verbleibenden 333 Publikationen von zwei Personen unabhängig

voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 329 Publikationen ausgeschlossen. Es wurden 4 Publikationen im Volltext gesichtet und letztlich als relevant eingeschlossen. Die eingeschlossene Publikation von Flinn *et al.* 2018 [28] beziehet sich auf die DUO-Studie.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])** | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)** |
|---|---|---|---|---|
| DUO | clinicaltrials.gov:<br>NCT02004522 [29]<br>EU-CTR:<br>2013-002405-61 [30]<br>ICTRP:<br>Euctr2013-002405-61-Es [31]<br>Nct02004522 [32] | ja | ja | abgeschlossen |

[a] Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Relevante Quellen**[a] | **Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)** | **Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)** | **Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)** |
|---|---|---|---|---|
| keine Quellen identifiziert | | | | |
| [a] Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information hat den Stand vom 15.12.2021.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studienkategorie** | | | **verfügbare Quellen[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie[b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienberichte (ja/nein [Zitat])** | **Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])** |
| **ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools** | | | | | | |
| **zweiarmig, offen, randomisiert** | | | | | | |
| DUO | ja | ja | nein | ja [3] | ja [29] [30] [31] [32] | ja [28] |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |

[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[d] Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften*

*Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Studiendesign**<br><RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | **Population**<br><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | **Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)** | **Studiendauer/ Datenschnitte**<br><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | **Ort und Zeitraum der Durchführung** | **Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DUO | Multizentrische, zweiarmige, randomisierte, offene, Phase-III-Studie | Erwachsene Patienten mit R/R CLL, die zuvor mit mindestens 2 Therapien behandelt wurden | Duvelisib: 25 mg p. o. zweimal täglich (in Zyklen von 28 Tagen) (n = 95)<br><br>Ofatumumab: 8 wöchentliche Infusionen, beginnend mit 300 mg i. v. an Tag 1, gefolgt von 7 wöchentlichen Dosen von 2000 mg i. v.; danach 2000 mg i. v. einmal pro Monat für 4 Monate (n = 101) | **Behandlung:**<br>Duvelisib: Bis zur Progression der Erkrankung oder zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität.<br><br>Ofatumumab: Gemäß Fachinformation maximal 12 Dosen (innerhalb von 7 Zyklen).<br><br>**Interimsanalyse:**<br>19.02.2016<br>(Basis für Entscheidung zur Studienfortführung, nicht im Dossier dargestellt)<br>**Finaler Datenschnitt der RCT-Phase:**<br>19.05.2017<br>**OS-Follow-up:**<br>22.03.2019<br>**Finales OS-Follow-up:**<br>22.01.2021 | USA, Australien, Neuseeland, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich<br><br>01/2014 – 01/2021 | Primärer Endpunkt:<br>- PFS<br>Weitere patientenrelevante Endpunkte<br>- ORR<br>- BOR<br>- LNRR<br>- B-Symptomatik<br>- EQ-5D VAS<br>- FACIT-F<br>Sicherheit<br>- UE<br>- UE nach Schweregrad<br>- SUE<br>- AESI<br>- Therapieabbruch aufgrund von UE |

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Duvelisib | Ofatumumab |
|---|---|---|
| DUO | 25 mg p. o. zweimal täglich (in Zyklen von 28 Tagen) | 8 wöchentliche Infusionen, beginnend mit 300 mg i. v. an Tag 1, gefolgt von 7 wöchentlichen Dosen von 2000 mg i. v.; danach 2000 mg i. v. einmal pro Monat für 4 Monate |

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie 145-07 (DUO)**<br>**mITT** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID**<br>**N = 95** | **Ofatumumab**<br>**N = 101** |
| **Baseline-Charakteristika** | | |
| **Geschlecht n (%)** | | |
| männlich<br>weiblich | 59 (62)<br>36 (38) | 56 (55)<br>45 (45) |
| **Herkunft n (%)** | | |
| Andere<br>Nicht angegeben<br>Schwarz oder Afroamerikanisch<br>Unbekannt<br>Weiß | 1 (1)<br>3 (3)<br>0 (0)<br>1 (1)<br>90 (95) | 1 (1)<br>3 (3)<br>1 (1)<br>3 (3)<br>93 (92) |
| **Ethnie n (%)** | | |
| Hispanisch oder Latino<br>Nicht angegeben<br>Nicht Hispanisch oder Latino<br>Unbekannt | 6 (6)<br>13 (14)<br>75 (79)<br>1 (1) | 4 (4)<br>9 (9)<br>87 (86)<br>1 (1) |
| **Alter (Jahre)** | | |
| n<br>Mittelwert<br>Standardabweichung<br>Median<br>Min<br>Max | 95<br>69,33<br>10,02<br>70<br>40<br>90 | 101<br>68,62<br>9,97<br>68<br>44<br>89 |
| **Alterskategorien n (%)** | | |
| ab 65 Jahre<br>bis 65 Jahre | 68 (72)<br>27 (28) | 69 (68)<br>32 (32) |

| **Studie 145-07 (DUO)**<br>**mITT** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID**<br>**N = 95** | **Ofatumumab**<br>**N = 101** |
| **Baseline-Charakteristika** | | |
| **Größe (cm)** [a] | | |
| n<br>Mittelwert<br>Standardabweichung<br>Median<br>Min<br>Max | 95<br>168,81<br>9,28<br>168,5<br>145<br>190 | 100<br>165,89<br>11,85<br>166,2<br>91<br>184 |
| **Gewicht (kg)** | | |
| n<br>Mittelwert<br>Standardabweichung<br>Median<br>Min<br>Max | 94<br>73,73<br>14,76<br>72,40<br>44<br>118,5 | 100<br>74,01<br>17,99<br>71,45<br>42<br>135,0 |
| **BMI (kg/m$^2$)** [a] | | |
| n<br>Mittelwert<br>Standardabweichung<br>Median<br>Min<br>Max | 94<br>25,80<br>4,23<br>25,17<br>18,08<br>41,02 | 100<br>27,07<br>7,73<br>25,56<br>17,26<br>80,91 |
| **Region n (%)** | | |
| Asien-Pazifik<br>Europa<br>Nord-Amerika | 9 (9)<br>68 (72)<br>18 (19) | 10 (10)<br>82 (81)<br>9 (9) |
| **Jahre seit Erstdiagnose bis zur Randomisierung** | | |
| n<br>Mittelwert<br>Standardabweichung<br>Median<br>Min<br>Max | 95<br>9,71<br>5,02<br>9,0<br>1,3<br>29,7 | 101<br>8,46<br>5,12<br>7,7<br>0,9<br>34,7 |
| **Therapiedauer in Monaten** | | |

| **Studie 145-07 (DUO)**<br>**mITT** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID**<br>**N = 95** | **Ofatumumab**<br>**N = 101** |
| **Baseline-Charakteristika** | | |
| n<br>Mittelwert<br>Standardabweichung<br>Median<br>Minimum<br>Maximum | 95<br>9,71<br>5,02<br>9,0<br>1,3<br>29,7 | 101<br>8,46<br>5,12<br>7,7<br>0,9<br>34,7 |
| **Monate seit letzter Rezidiv-/Refraktär Diagnose bis zur Randomisierung** | | |
| n<br>Mittelwert<br>Standardabweichung<br>Median<br>Min<br>Max | 95<br>5,34<br>8,88<br>2,6<br>0,2<br>69,0 | 101<br>5,34<br>8,83<br>2,4<br>0,2<br>58,2 |
| **Rai-Stadium bei Erstdiagnose (Initial Stage) n (%)** | | |
| 0<br>I<br>II<br>III<br>IV | 15 (27)<br>14 (25)<br>15 (27)<br>4 (7)<br>7 (13) | 14 (24)<br>22 (37)<br>13 (22)<br>2 (3)<br>8 (14) |
| **Rai-Stadium bei Studienbeginn (Current Stage) n (%)** | | |
| I<br>II<br>III<br>IV | 8 (14)<br>17 (29)<br>8 (14)<br>25 (43) | 8 (13)<br>18 (29)<br>9 (14)<br>28 (44) |
| **Binet-Stadium bei Erstdiagnose (Initial Stage) n (%)** | | |
| A<br>B<br>C | 20 (61)<br>11 (33)<br>2 (6) | 17 (41)<br>19 (46)<br>5 (12) |
| **Binet-Stadium bei Studienbeginn (Current Stage) n (%)** | | |
| A<br>B<br>C | 1 (3)<br>18 (49)<br>18 (49) | 0 (0)<br>26 (68)<br>12 (32) |
| **IgHV Status n (%)** | | |

| **Studie 145-07 (DUO)**<br>**mITT** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID**<br>**N = 95** | **Ofatumumab**<br>**N = 101** |
| **Baseline-Charakteristika** | | |
| Mutiert<br>Nicht ermittelbar<br>Nicht mutiert | 17 (18)<br>13 (14)<br>65 (68) | 15 (15)<br>16 (16)<br>70 (69) |
| **CD38 n (%)** | | |
| Negativ (< 30 %)<br>Nicht ermittelbar<br>Positiv (>= 30 %) | 46 (48)<br>6 (6)<br>43 (45) | 50 (50)<br>9 (9)<br>42 (42) |
| **ZAP70 n (%)** | | |
| Negativ (=< 19 %)<br>Nicht ermittelbar<br>Positiv (> 19 %) | 31 (33)<br>6 (6)<br>58 (61) | 45 (45)<br>9 (9)<br>47 (47) |
| **TP53-Mutation n (%)** | | |
| Nicht ermittelbar<br>Nicht vorhanden<br>Vorhanden | 15 (16)<br>63 (66)<br>17 (18) | 14 (14)<br>71 (70)<br>16 (16) |
| **17p Deletion oder TP53-Mutation n (%)** | | |
| Eine oder beide vorhanden<br>Keine von beiden vorhanden<br>Nicht ermittelbar | 29 (31)<br>48 (51)<br>18 (19) | 30 (30)<br>55 (54)<br>16 (16) |
| **Hochrisiko-Zytogenetik (Vorliegen einer 17p Deletion) nach der Stratifizierung bei der Randomisierung n (%)** | | |
| Nicht vorhanden<br>Vorhanden | 74 (78)<br>21 (22) | 81 (80)<br>20 (20) |
| **Refraktäres/frühes Rezidiv auf Purin-analoga-basierte Therapie (definiert als Progression < 12 Monate nach Fludarabin/Pentostatin) nach der Stratifizierung bei der Randomisierung n (%)** | | |
| Nicht vorhanden<br>Vorhanden | 67 (71)<br>28 (29) | 65 (64)<br>36 (36) |
| **Zytopenie(n) Grad 4 zu Baseline nach der Stratifizierung bei der Randomisierung n (%)** | | |
| Nicht vorhanden<br>Vorhanden | 83 (87)<br>12 (13) | 88 (87)<br>13 (13) |
| **Bulky-Disease zu Baseline n (%)** | | |

| **Studie 145-07 (DUO)**<br>**mITT** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID**<br>**N = 95** | **Ofatumumab**<br>**N = 101** |
| **Baseline-Charakteristika** | | |
| Nicht vorhanden<br>Vorhanden | 46 (48)<br>49 (52) | 48 (48)<br>53 (52) |
| **ECOG Performance Status zu Baseline n (%)** | | |
| 0 oder 1<br>2<br>Nicht angegeben | 85 (89)<br>8 (8)<br>2 (2) | 87 (86)<br>11 (11)<br>3 (3) |
| **Anzahl der vorherigen systemischen Therapien n (%)** | | |
| >=3<br>2 | 50 (53)<br>45 (47) | 55 (54)<br>46 (46) |
| **Anzahl der vorherigen systemischen Therapien** | | |
| n<br>Median<br>Min<br>Max | 95<br>3<br>2<br>10 | 101<br>3<br>2<br>8 |
| **Anzahl der Patienten mit < 12 Monate seit letzter systemischer Therapie n (%)** | | |
| Ja<br>Nein | 35 (37)<br>60 (63) | 47 (47)<br>54 (53) |
| **Monate seit letzter vorheriger systemischer Therapie bis zur Randomisierung** | | |
| n<br>Mittelwert<br>Standardabweichung<br>Median<br>Min<br>Max | 95<br>22,41<br>20,48<br>18,7<br>0,8<br>107,2 | 101<br>17,71<br>17,62<br>14,0<br>0,5<br>93,0 |
| **Art der vorangegangenen Therapie** | | |
| Purin-Analogon, n (%) | 66 (69) | 78 (77) |
| Alkylator, n (%) | 91 (96) | 98 (97) |
| Chlorambucil, n (%) | 42 (44) | 40 (40) |
| Bendamustin, n (%) | 49 (52) | 51 (50) |
| Cyclophosphamid , n (%) | 68 (72) | 79 (78) |

| **Studie 145-07 (DUO)**<br>**mITT** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID**<br>**N = 95** | **Ofatumumab**<br>**N = 101** |
| **Baseline-Charakteristika** | | |
| Monoklonale Antikörper (CD20), n (%) | 83 (87) | 88 (87) |
| Ofatumumab, n (%) | 2 (2) | 4 (4) |
| Rituximab, n (%) | 82 (86) | 87 (86) |
| Obinutuzumab, n (%) | 1 (1) | 3 (3) |
| Alemtuzumab, n (%) | 10 (11) | 4 (4) |

[a] Ein Patient hat eine Körpergröße von 91 cm aufgrund von Amputation. Dieser Patient weist einen BMI von 80,91 auf.

BMI: Body-Mass-Index; CD38: Cluster of Differentiation 38; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IgHV: Immunoglobulin variable region heavy chain; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse TP53: Tumor Protein p53; ZAP70: Zeta-chain-associated protein kinase 70

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die DUO-Studie ist eine randomisierte, klinische Studie der Phase III, in die erwachsene Patienten mit CLL oder SLL eingeschlossen wurden [3]. Im Rahmen der DUO-Studie wurde die Überlegenheit von Duvelisib (IPI-145) gegenüber Ofatumumab untersucht. Erwachsene Patienten mit einer aktiven CLL gemäß den iwCLL-Kriterien wurden nach einem Krankheitsprogress oder Rezidiv (R/R CLL) nach mindestens einer Vortherapie in die Studie eingeschlossen. Die Patienten sollten für eine Purin-Analoga-basierten Therapie (gemäß

NCCN- oder ESMO-Richtlinien), einschließlich Rezidiv innerhalb von ≤ 36 Monate nach einer Purin-basierten Chemoimmuntherapie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 24 Monate nach einer Purin-basierten Monotherapie nicht geeignet sein. Eine messbare Erkrankung lag bei einer Lymphknotenmasse oder Tumormasse von ≥ 1,5 cm in mindestens einer Dimension bei einer CT vor. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme Duvelisib oder Ofatumumab randomisiert.

Duvelisib wurde 25 mg p. o. zweimal täglich (in Zyklen von 28 Tagen) verabreicht. Patienten im Duvelisib-Arm hatten die Möglichkeit, die Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen. Eine Ofatumumab-Infusion erfolgte mit 300 mg i. v. an Tag 1, gefolgt von 7 wöchentlichen Dosen von 2000 mg i. v.; danach 2000 mg i. v. einmal pro Monat für 4 Monate. Patienten im Ofatumumab-Arm konnten maximal 12 Ofatumumab-Infusionen erhalte. Die mediane Therapiedauer in der RCT-Phase betrug 9,0 Monate (Minimum: 1,3; Maximum: 29,7) für die Behandlung mit Duvelisib und 7,7 Monate (Minimum: 0,9; Maximum: 34,7) für die Behandlung mit Ofatumumab. Die gesamte geplante Studiendauer inklusive OS-Follow-up betrug 72 Monate (6 Jahre). Die Studie wurde an 62 Zentren in 11 Ländern durchgeführt einschließlich Deutschland. Alle Patienten und das gesamte Studienpersonal waren gemäß der Gruppenzuteilung nicht verblindet (offenes Studiendesign). Das IRC, welches die Bewertungen in Bezug auf die Ansprechraten durchführte, war verblindet

Nach Beendigung der randomisierten, kontrollierten Phase mit dem Datenschnitt 19.05.2017 konnten Patienten innerhalb der Extensionsstudie IPI-145-12 weiter behandelt werden. Aufgrund einer zu geringen Anzahl an Patienten mit Ofatumumab-Behandlung (< 10 Patienten) werden im Studienbericht der Studie IPI-145-12 lediglich die Daten der mit Duvelisib behandelten Patienten deskriptiv zusammengefasst. Die Daten werden demnach in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht vorgelegt.

**Studienendpunkte**

Primärer Endpunkt der DUO-Studie war das PFS. Sekundäre Endpunkte waren das OS, das Tumor Ansprechen und die LNRR, B-Symptomatik, EQ-5D VAS, FACIT-F sowie UE und SUE.

**Zulassungskonforme Population (Zielpopulation)**

Für das Dossier werden ausschließlich die vorliegenden Daten zu erwachsenen Patienten mit R/R CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien dargestellt, da für diese Indikation die Zulassung durch die EMA erteilt wurde.

**Demografische Charakteristika**

Die demografischen Charakteristika waren in der zulassungskonformen Population in beiden Behandlungsarmen der DUO-Studie vergleichbar (Tabelle 4-11).

Das mittlere Alter der Patienten betrug 69,33 Jahre (Median: 70 Jahre) im Duvelisib-Arm versus 68,62 Jahre (Median: 68 Jahre) im Ofatumumab-Arm. Mehr als zwei Drittel der Studienteilnehmer waren 65 Jahre und älter (Duvelisib: 72 %; Ofatumumab: 68 %).

Die Studienpopulation war mehrheitlich männlich (Duvelisib: 62 %; Ofatumumab: 55 %). Das mittlere Körpergewicht betrug 73,73 kg (Duvelisib; Median: 72,40 kg) bzw. 74,01 kg (Ofatumumab; Median: 71,45 kg). Die Körpergröße betrug im Mittel 168,81 cm (Duvelisib; Median: 168,5 cm) bzw. 165,89 cm (Ofatumumab; Median: 166,2 cm). Der BMI betrug im Mittel 25,80 (Duvelisib; Median: 25,17) bzw. 27,07 (Ofatumumab; Median: 25,56).

Die Patienten der zulassungskonformen Population waren überwiegend weiß (Duvelisib: 95 %; Ofatumumab: 92 %). Als aus der Region Asien-Pazifik stammend wurden 9 % (Duvelisib) bzw. 10 % (Ofatumumab) der Patienten klassifiziert, 72 % (Duvelisib) bzw. 81 % (Ofatumumab) wurden der europäischen Region zugeordnet.

**Krankheitsspezifische Charakteristika**

Die krankheitsspezifischen Ausgangscharakteristika waren ebenfalls in der zulassungskonformen Population in beiden Behandlungsarmen der DUO-Studie vergleichbar (Tabelle 4-11).

Seit der initialen Diagnose der R/R CLL waren im Mittel 9,71 Jahre im Duvelisib-Arm (Median: 9,0) und 8,46 Jahre im Ofatumumab-Arm (Median: 7,7) vergangen. Die letzte Rezidiv-/Refraktär Diagnose lag im Mittel 5,34 Monate (Duvelisib; Median: 2,6) bzw. 5,34 Monate (Ofatumumab; Median: 2,4) zurück.

Die Verteilung des ECOG Performance-Status war zwischen dem Duvelisib-Arm und dem Ofatumumab-Arm vergleichbar: 89 % hatten einen ECOG Performance-Status von 0 oder 1 im Duvelisib-Arm bzw. 86 % im Ofatumumab-Arm. 8 % (Duvelisib) der Patienten bzw. 11 % (Ofatumumab) hatten einen ECOG Performance-Status von 2.

Der Nachweis einer 17p Deletion und/oder TP53-Mutation lag bei 31 % der Patienten im Duvelisib-Arm bzw. 30 % im Ofatumumab-Arm vor. 52 % (Duvelisib) bzw. 54 % (Ofatumumab) der Patienten wiese weder eine 17p Deletion noch eine TP53-Mutation auf. Bei 19 % (Duvelisib) bzw. 16 % (Ofatumumab) der Patienten war der Status einer 17p Deletion und/oder TP53-Mutation nicht ermittelbar.

Die Patienten der zulassungskonformen Population mit mindestens zwei vorherigen Therapien hatten in beiden Behandlungsarmen im Median drei vorangegangene Therapien erhalten. 47 % der Patienten im Duvelisib-Arm bzw. 46 % im Ofatumumab-Arm hatten zwei vorherige Therapien erhalten. 53 % der Patienten im Duvelisib-Arm bzw. 54 % im Ofatumumab-Arm hatten drei oder mehr vorherige Therapien erhalten.

**Übertragbarkeit der Ergebnisse der DUO-Stude auf den deutschen Versorgungskontext**

Die vorliegenden Daten der DUO-Studie zu erwachsenen Patienten mit R/R CLL nach mindestens zwei vorherigen Therapien entsprechen der vorgesehenen Zielpopulation und erfüllen deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Das vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch Instituts (RKI) in dem veröffentlichten Report „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ angeführte mittlere Erkrankungsalter und die Geschlechterverteilung der Leukämie-Erkrankungen in Deutschland sind mit den

Patientencharakteristika der DUO-Studie vergleichbar [34]. Mit 72 % (Duvelisib) bzw. 81 % (Ofatumumab) stammte die Mehrzahl der Patienten aus der europäischen Region. Es konnten keine Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| DUO | ja | ja | nein | nein[a] | ja[a] | ja | hoch |

[a] Endpunkte wie bsp. das Gesamtansprechen wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Die Gruppenzuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 per Interactive Response Technology (IRT). Die Randomisierung führte zu einer Balanciertheit in den Behandlungsarmen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-11). Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene somit als adäquat eingeschätzt. Die DUO-Studie ist eine offene Studie, bei der weder Patienten noch Behandler bezüglich der Intervention verblindet waren. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei Patienten oder behandelnden Personen wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie*

*dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Gesamt-überleben (OS)** | **Gesamt-ansprechen (OR, TTR, DOR)** | **Bestes Gesamt-ansprechen** | **Progressions-freies Überleben (PFS) inkl. Ereignisfreies Überleben (EFS)** | **Lymphknoten-Ansprechrate (LNRR)** |
|---|---|---|---|---|---|
| DUO | ja | ja | ja | ja | ja |
| | **B-Symptomatik** | **EQ-5D-VAS** | **FACIT-F** | **Sicherheit** | |
| DUO | ja | ja | ja | ja | |

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle

Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. *A priori* definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.2 Mortalität – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| DUO | Das Gesamtüberleben (overall survival [OS]) ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes. Patienten, die noch leben, werden zum Zeitpunkt der Datenanalyse zum letzten bekannten Datum, an dem sie lebten oder zum Datenschnitt, je nachdem welcher Zeitpunkt früher ist, zensiert.<br>Erhebungszeitraum: Das dargestellte Gesamtüberleben bezieht sich auf die RCT-Behandlungsphase.<br>Gesamtüberleben Follow-up: Ein OS-Follow-up erfolgte anhand z. B. eines Telefonkontaktes alle 6 Monate (± 4 Wochen) für bis zu 6 Jahre nach Randomisierung. Informationen über die Einleitung anderer Krebstherapien mit Behandlungsstart, Art der Therapie, und Ansprechen auf die Therapie wurden ebenfalls erfasst. Ergänzend zum Datenschnitt der RCT-Behandlungsphase (2017) werden Daten zum OS-Follow-up 2019 und OS-Follow-up 2021 dargestellt.<br>Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi²-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.<br>Das HR zusammen mit dem 95 %-KI wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren: "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wird für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt und ein Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Die Gesamtüberlebens-Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KI wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet. |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio; OS: Overall survival (Gesamtüberleben); RCT: Randomized Control Trial; RR: Relatives Risiko. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DUO | hoch | nein | ja | ja | ja | niedrig |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt. Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren bei dem Abgleich der Studienberichte mit den publizierten Daten [3; 28; 35]. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben" wird somit als „niedrig" eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **95** | **101** | **RR[a]** | **OR[a]** | **ARR[a]** |
| **Gesamtüberleben (OS)** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 1,06 [0,879; 1,286] 0,5285 | 1,21 [0,664; 2,222] 0,5285 | 0,04 [-0,088; 0,172] 0,5276 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 67 (71)<br>28 (29) | 67 (66)<br>34 (34) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2017 waren im Duvelisib-Arm 67 der 95 Patienten noch am Leben (71 %). Im Ofatumumab-Arm waren 67 der 101 Patienten noch am Leben (66 %) (Tabelle 4-16). Das mediane Überleben wurde in beiden Armen noch nicht erreicht und ist vergleichbar. Die Daten sind jedoch noch als unreif zu betrachten (Tabelle 4-17 und Abbildung 4-2).

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** | **-** |
| **Zeit bis zum Tod** | | | |
| n (%) | 28 (29) | 34 (34) | 0,82 [0,487; 1,367] 0,4390 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,39; 37,78] | [0,03; 34,86] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 8,15 | 7,33 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 18,53 | 15,08 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %-KI | NA [27,630; NA] | NA [24,082; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

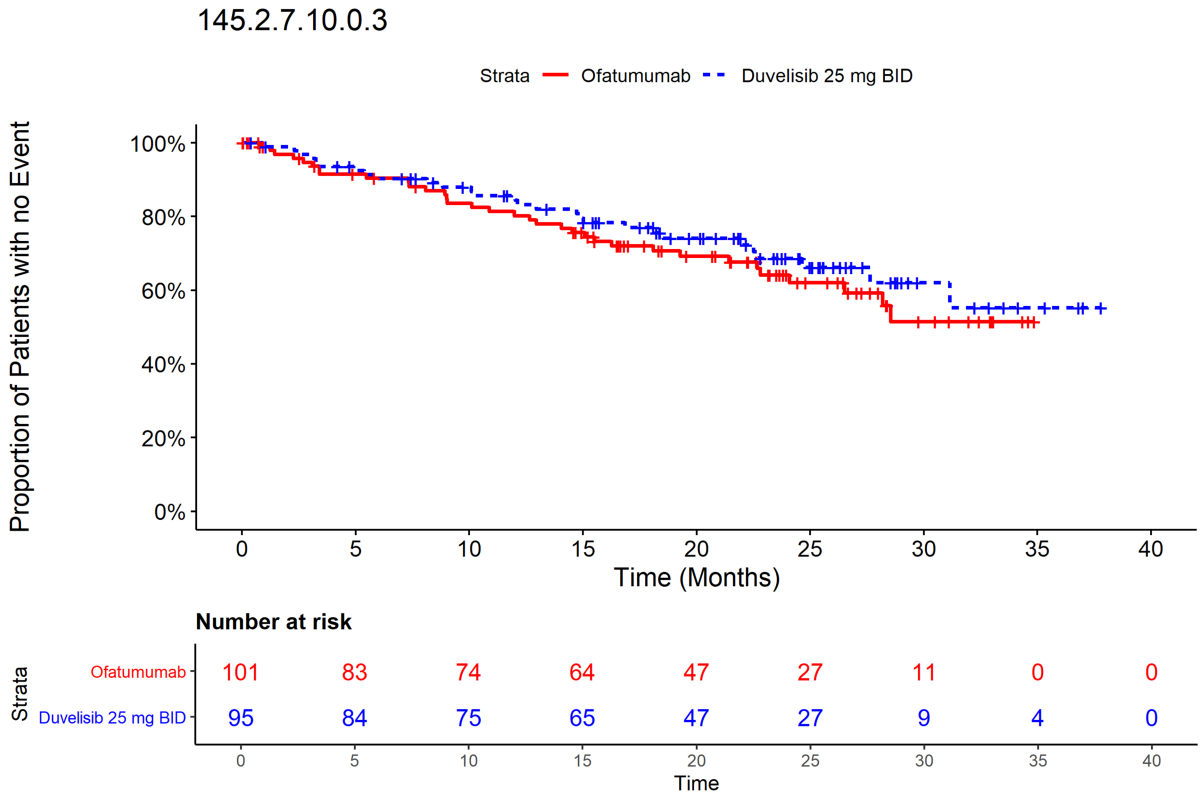



Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Geschätzte Rate des Gesamtüberlebens in Monaten aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI] [a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI] [a]** | **Patienten unter Risiko** |
| | **N = 95** | | **N = 101** | |
| **Gesamtüberlebensrate (OS) nach Monaten** | | | | |
| 3 Monaten | 97 [90; 99] | n = 90 | 95 [88; 98] | n = 88 |
| 6 Monaten | 90 [82; 95] | n = 82 | 90 [82; 95] | n = 81 |
| 9 Monaten | 88 [79; 93] | n = 76 | 86 [77; 92] | n = 76 |
| 12 Monaten | 86 [76; 91] | n = 71 | 80 [70; 87] | n = 71 |
| 15 Monaten | 80 [69; 87] | n = 65 | 76 [65; 83] | n = 64 |
| 18 Monaten | 77 [67; 85] | n = 56 | 72 [61; 80] | n = 52 |

[a] Die Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KIs wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 18 Monaten betrug 77 % (95 %-KI [67; 85]) im Duvelisib-Arm und 72 % (95 %-KI [61; 80]) im Ofatumumab-Arm (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben-Follow-up aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß** |
|---|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **HR[a]<br>[95 %-KI]<br>p Wert[b]** |
| **Gesamtüberleben-Follow-up 2019** | | | | |
| Gesamtüberleben | n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 0,89<br>[0,58; 1,38]<br>0,3009 |
| | Verstorben (%)<br>Zensiert (%) | 42 (44,2)<br>53 (55,8) | 44 (43,6)<br>57 (56,4) | |
| Zeit bis zum Tod | 25. Perzentil (Monate) | 18,5 | 15,1 | |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate), 95 %-KI | 46,3 [32,4; NA] | 41,2 [28,6; NA] | |
| | 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| Geschätzte Rate des Gesamtüberlebens | 6 Monaten, 95 %-KI | 0,90 [0,82; 0,95] | 0,90 [0,82; 0,95] | - |
| | 12 Monaten, 95 %-KI | 0,86 [0,76; 0,91] | 0,80 [0,70; 0,87] | |
| **Gesamtüberleben-Follow-up 2021** | | | | |
| Gesamtüberleben | n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 1,1 [0,7; 1,6] |
| | Verstorben (%)<br>Zensiert (%) | 52 (54,7)<br>43 (45,3) | 48 (47,5)<br>53 (52,5) | |
| Zeit bis zum Tod | 25. Perzentil (Monate) | 18,5 | 15,5 | |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate), 95 %-KI | 45,2 [35,9; 59,70] | 46,8 [33,3; 74,96] | |
| | 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| Geschätzte Rate des Gesamtüberlebens | 6 Monaten, 95 %-KI | 0,9 [0,8; 0,9] | 0,9 [0,8; 0,9] | - |
| | 12 Monaten, 95 %-KI | 0,9 [0,8; 0,9] | 0,8 [0,7; 0,9] | |

| **mITT**<br>**DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **HR[a]**<br>**[95 %-KI]**<br>**p Wert[b]** |

[a] Stratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell unter Verwendung der Randomisierungsstrata.

[b] Einseitig stratifizierter Log-Rank-Test zum Vergleich von Duvelisib 25 mg 2-mal täglich mit Ofatumumab unter Verwendung der Randomisierungsstrata.

HR: Hazard Ratio<KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zulassungsunterlagen (maa-cllsll-efficacy-tlfs) Tabelle 14.2.4.1.1 [36] und zusätzliche Analyse zum CSR Addendum [37]

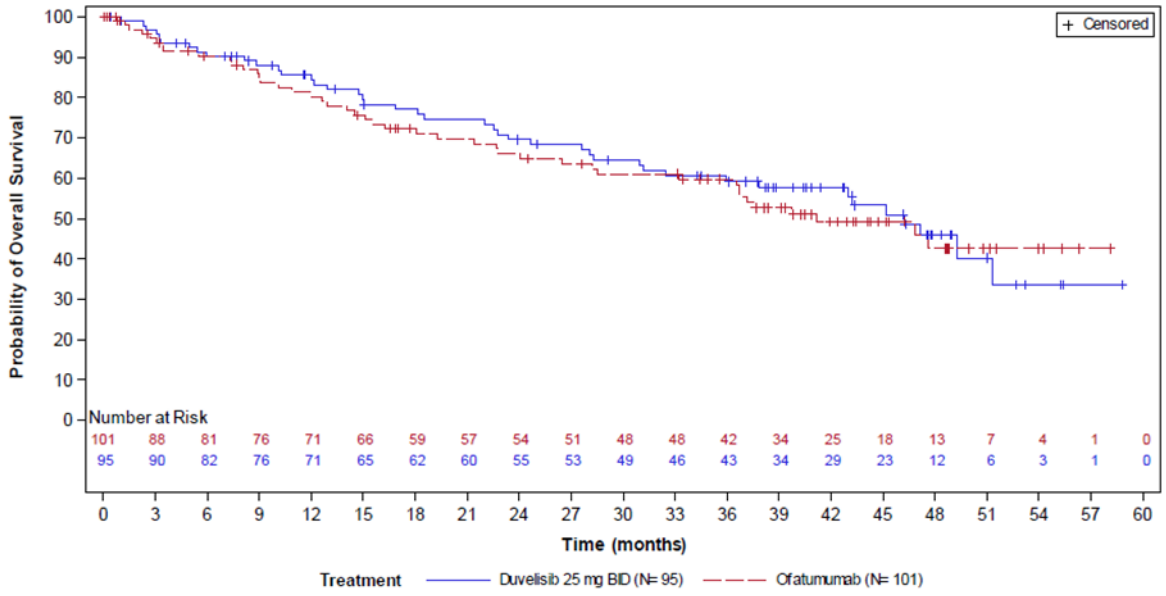



Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot der Gesamtüberleben Follow-up 2019 aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: Zulassungsunterlagen (maa-cllsll-efficacy-tlfs) Abbildung 14.2.3.1.1 [36]

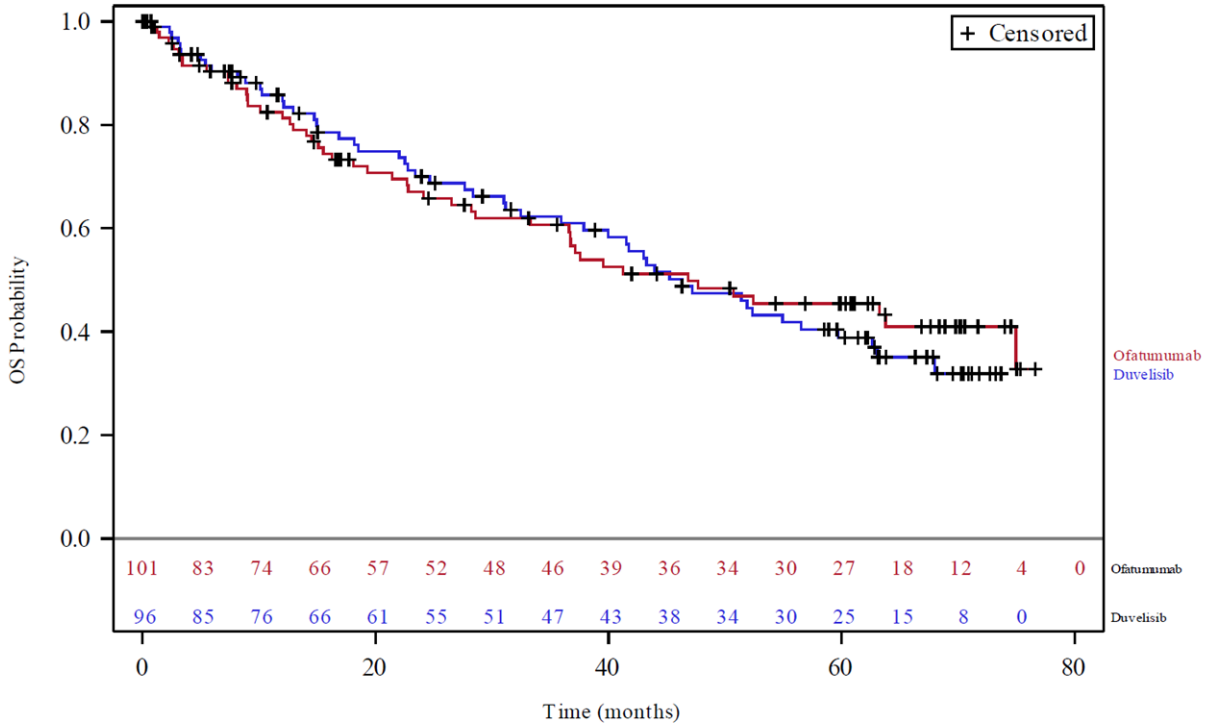



Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot der Gesamtüberleben Follow-up 2021 aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Quelle: CSR Addendum Abbildung 2 [37]

Zum Zeitpunkt des OS-Follow-up 2019 waren im ursprünglichen Duvelisib-Arm 42 der 95 Patienten (44,2 %) und 44 von 101 Patienten unter der in der RCT-Phase verabreichten Ofatumumab-Therapie (43,6 %) verstorben (Tabelle 4-19). Die mediane Gesamtüberlebenszeit zu diesem Zeitpunkt betrug 46,3 Monate (95 %-KI [32,4; NA]) im ursprünglichen Duvelisib-Arm und 41,2 Monate (95 %-KI [28,6; NA]) im ursprünglichen Ofatumumab-Arm (HR = 0,89; 95 %-KI [0,58; 1,38]; p = 0,3009). Die geschätzte Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit Duvelisib-Therapie nach 12 Monaten betrug 0,86 % (95 %-KI [0,76; 0,91]) und 0,80 % (95 %-KI [0,70; 0,87]) nach Ofatumumab-Therapie (Tabelle 4-19, Abbildung 4-3).

Zum Zeitpunkt des finalen OS-Follow-up 2021 waren im ursprünglichen Duvelisib-Arm 52 der 96 Patienten (54,2 %) und 48 von 101 Patienten unter der in der RCT-Phase verabreichten Ofatumumab-Therapie (47,5 %) verstorben (Tabelle 4-19). Die mediane Gesamtüberlebenszeit zu diesem Zeitpunkt betrug 46,29 Monate (95 %-KI [35,93; 59,70]) im ursprünglichen Duvelisib-Arm und 46,85 Monate (95 %-KI [33,27; 74,96]) im ursprünglichen Ofatumumab-Arm. Die geschätzte Gesamtüberlebensrate bei Patienten mit früher Duvelisib- oder später Duvelisib (während RCT-Phase: Ofatumumab)-Therapie nach 36 Monaten war vergleichbar und betrug 0,61 % (95 %-KI [0,50; 0,71]) und 0,61 % (95 %-KI [0,49; 0,70]) (Tabelle 4-19, Abbildung 4-4). Die Duvelisib-Therapie stellt somit für Patienten, die unter Ofatumumab einen Progress erlitten, eine mögliche Salvage-Therapieoption dar [37].

Nach Beendigung der randomisierten, kontrollierten Phase mit dem Datenschnitt 2017 wurde 57 % der Patienten aus dem Ofatumumab-Arm (bezogen auf die ITT-Population) innerhalb der Extensionsstudie IPI-145-12 mit Duvelisib weiter behandelt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es liegen neben den Daten aus der DUO-Studie keine weiteren Daten zu CLL und einer Behandlung mit Duvelisib vor. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

#### 4.3.1.3.3 Morbidität – Ansprechen – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Ansprechen

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>DUO</td><td>Das Ansprechen wurde anhand der International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)-Kriterien beurteilt [18; 19].
<table>
<tr><th>Variable</th><th>CR</th><th>PR</th><th>PD</th></tr>
<tr><td colspan="4">Gruppe A</td></tr>
<tr><td>Lymphoadenopathie (CT-Scans)</td><td>Keine > 1,5 cm</td><td>Abnahme ≥ 50 %</td><td>Neue Läsion (> 1,5 cm) oder Zunahme im Durchmesser ≥ 50 % einer Läsion oder Summe der Querschnittsfläche (SPD) [a]</td></tr>
<tr><td>Hepatomegalie (CT-Aufnahme) [b]</td><td>Keine</td><td>Abnahme ≥ 50 % oder normal</td><td>Zunahme ≥ 50 % zu Baseline oder de novo [a]</td></tr>
<tr><td>Splenomegalie (CT-Aufnahme) [b]</td><td>Keine</td><td>Abnahme ≥ 50 % oder normal</td><td>Zunahme ≥ 50 % zu Baseline oder de novo [a]</td></tr>
<tr><td>Lymphozyten im Blut</td><td>< 4000/µL</td><td>Abnahme ≥ 50 % zu Baseline oder < 4000/µL</td><td>Zunahme ≥ 50 % zu Baseline oder Nadir (je nachdem welches niedriger ist) und ≥ 5000/µL</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

| Studie | Operationalisierung | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Knochenmark [c] | Normozellulär,< 30 % Lymphozyten, keine B-lymphoiden Knoten. Hypozellulär definiert CRi in subjects | Sofern durchgeführt: 50 %ige Reduktion im Knochenmarksinfiltrat oder Vorhandensein von B-lymphoiden Knoten | |
| | **Gruppe B** | | | |
| | Thrombozytenzahl ohne Transfusionen oder Wachstumsfaktoren | > 100 000/µL | > 100 000/µL oder Zunahme ≥ 50 % zu Baseline | Abnahme ≥ 50 % zu Baseline |
| | Hämoglobin ohne Transfusionen oder Wachstumsfaktoren | > 11,0 g/dL | > 11,0 g/dL oder Zunahme ≥ 50 % zu Baseline | Abnahme > 2,0 g/dL zu Baseline |
| | Neutrophile ohne Wachstumsfaktoren | > 1 500/µL | > 1 500/µL oder Verbesserung ≥ 50 % zu Baseline | |
| | Hinweis: Gruppe A Kriterien definieren die Tumorlast; Kriterien der Gruppe B definierten die Funktion des hämatopoetischen Systems (oder Knochenmarks).<br>[a] Das durch CT-Scan bestätigte Fortschreiten der Krankheit war erforderlich, um Befunde aus der körperlichen Untersuchung ohne andere Gruppe A-Kriterien oder bei Verschlechterung krankheitsbedingter konstitutioneller Symptome / Zytopenie (n).<br>[b] Körperliche Untersuchungen waren die Mindestanforderung, um die Kriterien für PR oder SD zu erfüllen. Für die Bestimmung des Ansprechens war ein CT-Scan erforderlich. Dies bestätige CR/CRi oder wenn die körperliche Untersuchung nicht schlüssig war.<br>[c] Knochenmarksparameter waren bei der Einstellung einiger Ansprechkategorien möglicherweise irrelevant.<br><br>CLL: chronische lymphatische Leukämie, CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen), CRi: Complete Response (vollständiges Ansprechen) mit unvollständiger Knochenmarkserholung, CT: Computertomographie, PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung), PR: Partial Response (partielles Ansprechen), SPD: sum of the products of multiple lymph nodes (Summe der Querschnittsflächen)<br><br>Quelle: Klinischer Studienbericht Tabelle 9 [3] | | | |

Ansprechen war wie folgt definiert:

- Vollständiges Ansprechen (CR): Alle Kriterien wurden erfüllt und die Probanden hatten keine krankheitsbedingten konstitutionellen Symptome.
- Partielles Ansprechen (PR): mindestens 2 der Kriterien der Gruppe A plus 1 Kriterium der Gruppe B waren erfüllt. Für Patienten mit Lymphadenopathie zu Studienbeginn als einzigem abnormalen Kriterium der Gruppe A (z. B. keine Organomegalie, Blutlymphozytenzahl < 4000/µL und ohne Knochenmark) mussten alle Gruppe A-Kriterien plus 1 Gruppe B-Kriterium erfüllt sein.
- PR mit Lymphozytose (PRwL): nur für Patienten mit Lymphadenopathie zu Studienbeginn als einziges abnormes Kriterium der Gruppe A (z. B. keine Organomegalie, Blutlymphozytenzahl < 4000/µL und ohne Knochenmark), die eine

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Reduktion der Lymphadenopathie um ≥ 50 % zeigten plus 1 Kriterium der Gruppe B mit isolierter progressiver Lymphozytose (Blutlymphozytenzahl ≥ 4000/µl) erfüllten.<br>• Stabile Erkrankung (SD): Fehlen einer PD und Versagen mindestens eine PR/PRwL zu erreichen.<br>• Progrediente Erkrankung (PD): Auftreten neuer Läsionen oder mindestens einer der Gruppe A- oder Gruppe B-Kriterien wurden mit folgenden Ausnahmen erfüllt:<br>  o Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaft von Duvelisib, CLL-Zellen aus dem Gewebe in das periphere Blut zu mobilisieren, wurde eine isolierte Lymphozytose nicht als PD bewertet bei Vorliegen anderer Hinweise eines Ansprechens wie reduzierter Lymphknotengröße oder Organomegalie oder Verbesserung des Hämoglobins/der Blutplättchen.<br>  o Wenn eine neue Läsion oder eine isolierte Zunahme der Zielläsion(en) einer anderen Ursache (z. B. Infektion) zugeschrieben wurde, führten diese Befunde allein nicht zur Beurteilung einer PD, insbesondere bei Beobachtung einer reduzierten Lymphknotengröße oder Organomegalie oder Verbesserung von Hämoglobin/Blutplättchen. Radiologische Persistenz von diesen Befunden für > 4 Wochen war wahrscheinlich ein Fortschreiten der Erkrankung (CT-Aufnahme zur Bestätigung erforderlich).<br>Das Ansprechen und Fortschreiten der Erkrankung wurde anhand folgender Bewertungen beurteilt:<br>• Knochenmarkaspirat- und/oder Knochenmarkbiopsie (zur Bestätigung von CR oder CRi)<br>• CT-Aufnahmen von Brust, Bauch und Becken. Andere Scans könnten durchgeführt werden (z. B. Kopf-CT), wenn klinisch angezeigt oder im Bereich bereits aufgetretener Erkrankungsareale. Ein MRT konnte ergänzt werden, wenn klinisch angezeigt, die gewählte Maßnahme sollte aber gleichbleibend bei jedem Probanden über den gesamten Studienverlauf herangezogen werden.<br>• Vollständiges Blutbild und Differenzialblutbild<br>• Blutprobe zur Beurteilung der minimalen Resterkrankung (minimum residual disease [MRD]) bei Probanden mit dokumentierter CR<br>• Krankheitsbedingte Symptome<br>  o Fokussierte körperliche Untersuchung<br>  o ECOG-Performance-Status als Maß für Fatigue<br>  o Krankheitsbedingte konstitutionelle Symptome (Fieber [d. h. Temperatur > 38 C] ohne Anzeichen von Infektion, Gewichtsverlust und Nachtschweiß ohne Anzeichen einer Infektion)<br>Diese Bewertungen wurden durchgeführt bis eine fortschreitende Erkrankung (PD) oder eine andere Krebs-Therapie eingeleitet wurde (zu diesem Zeitpunkt erfolgte das OS-Follow-up), das Einverständnis zurückgezogen wurde oder Tod eintrat.<br>*Gesamtansprechrate (ORR)*<br>Die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate [ORR]) basiert auf der Beurteilung durch ein unabhängiges Komitee (Independent Review Committee [IRC]) und wurde für die mITT-Population bestimmt. Die ORR wurde definiert als Anteil der Patienten mit CR, CRi, PR oder |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | PRwL. Ergänzend wurde die ORR als Anteil der Patienten mit CR, CRi oder PR (dargestellt im Anhang 4-G) im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse untersucht.<br><br>*Zeit bis zum Ansprechen (TTR)*<br><br>Die Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response [TTR]) wurde für jeden Behandlungsarm basierend auf allen randomisierten Probanden mit dokumentiertem Ansprechen (d.h. CR, CRi, PR oder PRwL) erhoben.<br><br>*Dauer des Ansprechens (DOR)*<br><br>Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response [DOR]) wurde für beide Behandlungsarme dargestellt, basierend auf allen randomisierten Patienten mit einer Dokumentation des Ansprechens (d.h. CR, CRi, PR oder PRwL) gemäß IRC.<br><br>*Bestes Gesamtansprechen (BOR)*<br><br>Das beste Gesamtansprechen (Best Overall Response [BOR]) wurde definiert als der Zeitpunkt mit dem besten Ansprechen (bestes bis schlechtestes Ansprechen):<br>CR > CRi > PR > PRwL > SD > PD.<br><br>*Lymphknoten-Ansprechrate (LNRR)*<br><br>Die Lymphknoten-Ansprechrate (Lymph Node Response Rate [LNRR]) war definiert als ≥ 50 % Abnahme des SPD der Ziellymphknoten im Vergleich zu Baseline.<br><br>Erhebungszeitraum: Screening (Baseline), Zyklus 3 (Tag 1), Zyklus 5/7/11/15 und 19 (Tag 1), vorzeitige Beendigung der Behandlung (Early Treatment Termination [ETT]) ≤ 7 Tage nach der letzten Dosis, Follow-up alle 6 Monate (± 4 Wochen).<br><br>Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi²-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.<br><br>Das HR zusammen mit dem 95 %-KI wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren: "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wird für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt und ein Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Die Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KI wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet. |

ARR: Absolute Risikoreduktion; BOR: Best Overal Response (Bestes Gesamtansprechen); CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: Complete Response (vollständiges Ansprechen); CRi: Complete Response (vollständiges Ansprechen) mit unvollständiger Knochenmarkserholung; CT: Computertomographie; DOR: Duration of Response (Dauer des Ansprechens); ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; ETT: Early Treatment Termination (vorzeitige Beendigung der Behandlung); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; IRC: Independent Review Committee; LNRR: Lymph Node Response Rate (Lymphknoten-Ansprechrate); mITT: Modifizierte Intention-to-Treat; µL: Mikroliter; MRD: Minimum Residual Disease (minimale Resterkrankung); MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate (Gesamtansprechen); PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); PR: Partial Response (partielles Ansprechen); PRwL: PR mit Lymphozytose; SD: Stable Disease (Stabile

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Erkrankung); TTR: Time to Response (Zeit bis zum Ansprechen); | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunktherheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DUO | hoch | nein[a] | ja | ja[a] | ja | niedrig |
| [a] Der Endpunkte Gesamtansprechen wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt. Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtansprechrate wurden alle Befunde durch das IRC beurteilt und die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren bei dem Abgleich der Studienberichte mit den publizierten Daten [3; 28; 35]. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ansprechen" wird somit als „niedrig" eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### 4.3.1.3.3.1 Gesamtansprechrate: ORR

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrate aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **95** | **101** | **RR[a]** | **OR[a]** | **ARR[a]** |
| **Gesamtansprechrate (ORR)** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 2,04 [1,566; 2,670] <0,0001 | 5,96 [3,158; 11,254] <0,0001 | 0,40 [0,278; 0,529] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 75 (79)<br>20 (21) | 39 (39)<br>62 (61) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem $Chi^2$-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-23: Rate der Einzelereignisse für den Endpunkt Gesamtansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p Wert** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **95** | **101** | **RR[a]** | **OR[a]** | **ARR[a]** |
| **Vollständiges Ansprechen (CR)** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 1,06 [0,021; 53,018] 0,9758 | 1,06 [0,021; 54,098] 0,9758 | 0,00 [0,000; 0,000] NA |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 0 (0)<br>95 (100) | 0 (0)<br>101 (100) | | | |
| **CR mit unvollständiger Knochenmarkserholung (CRi)** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 1,06 [0,021; 53,018] 0,9758 | 1,06 [0,021; 54,098] 0,9758 | 0,00 [0,000; 0,000] NA |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 0 (0)<br>95 (100) | 0 (0)<br>101 (100) | | | |
| **Partielles Ansprechen (PR)** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 2,02 [1,543; 2,638] <0,0001 | 5,60 [2,987; 10,505] <0,0001 | 0,39 [0,266; 0,519] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 74 (78)<br>21 (22) | 39 (39)<br>62 (61) | | | |
| **PR mit Lymphozytose (PRwL)** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 3,19 [0,131; 77,299] 0,4508 | 3,22 [0,130; 80,071] 0,4508 | 0,01 [-0,010; 0,031] 0,3147 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 1 (1)<br>94 (99) | 0 (0)<br>101 (100) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** | **-** |
| **Zeit bis zum Ansprechen (TTR)** | | | |
| n (%) | 75 (79) | 39 (39) | 2,73 [1,832; 4,080] <0,0001 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,39; 32,85] | [0,03; 34,60] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 1,64 | 1,64 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 1,76 | 2,17 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %-KI | 2,63 [1,840; 3,647] | NA [5,421; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 5,45 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

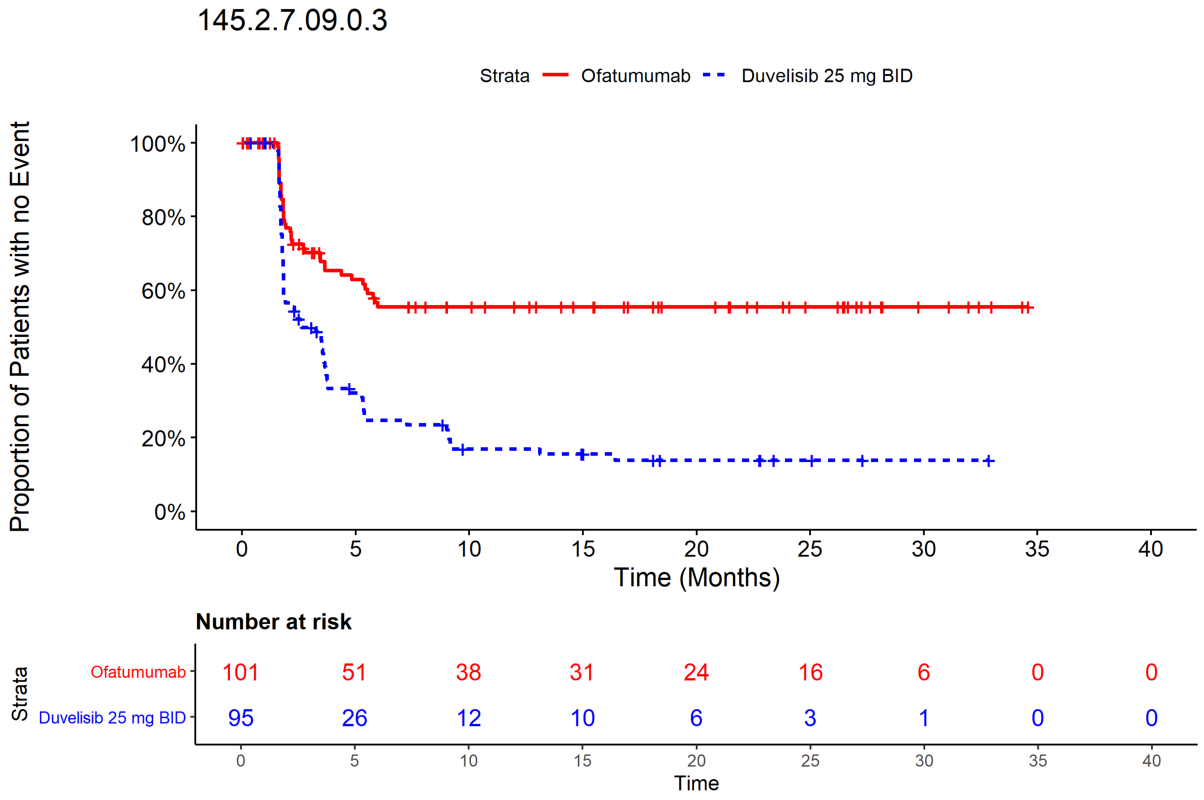



Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** | **-** |
| **Dauer des Ansprechens (DOR)** | | | |
| n (%) | 43 (45) | 31 (31) | 0,57 [0,347; 0,947] 0,0282 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,03; 32,26] | [0,03; 17,74] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 2,76 | 3,71 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 6,80 | 7,16 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %-KI | 11,53 [7,425; 18,760] | 8,02 [7,359; 10,908] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 25,86 | 11,10 | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | 11,93 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

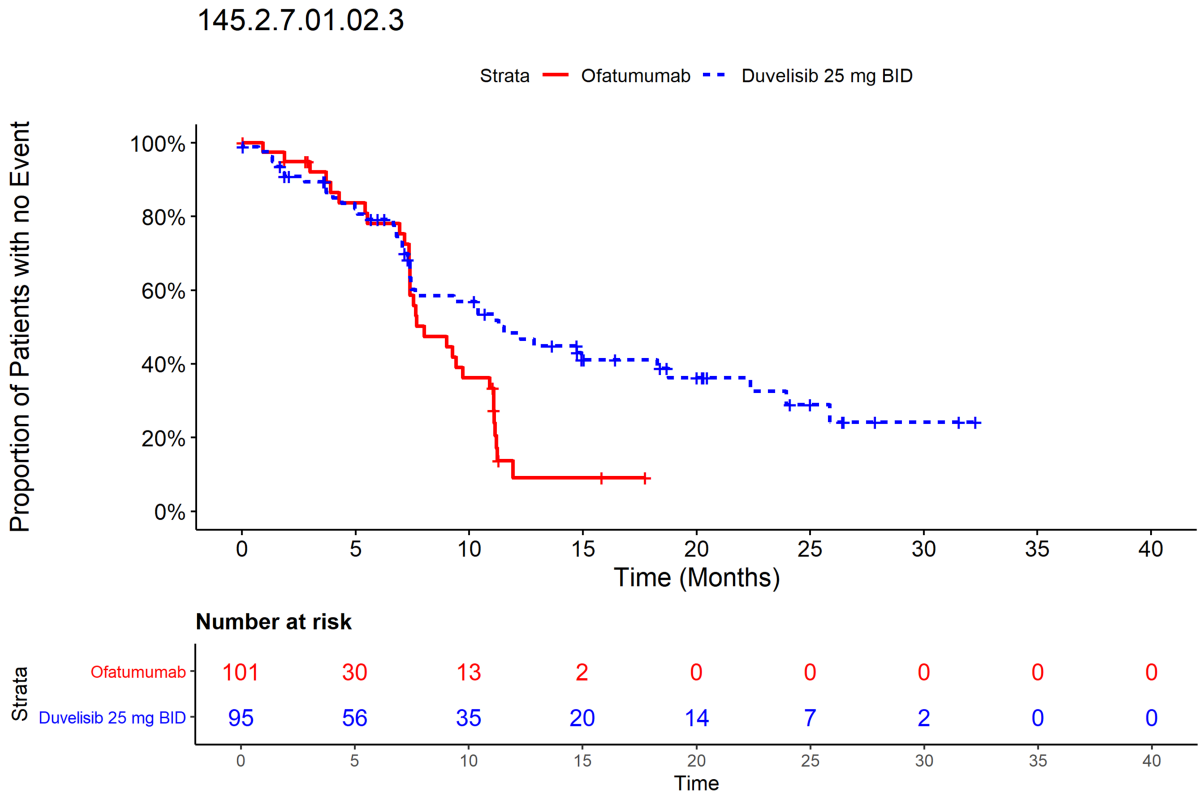



Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Geschätzte Rate des Gesamtansprechens in Monaten aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| | **N = 95** | | **N = 101** | |
| **Gesamtansprechrate (ORR) nach Monaten** | | | | |
| 3 Monaten | 94 [85; 98] | n = 63 | 92 [77; 97] | n = 33 |
| 6 Monaten | 88 [77; 94] | n = 52 | 92 [77; 97] | n = 28 |
| 9 Monaten | 82 [70; 90] | n = 36 | 92 [77; 97] | n = 17 |
| 12 Monaten | 78 [64; 87] | n = 28 | 57 [18; 84] | n = 2 |
| 15 Monaten | 65 [49; 78] | n = 20 | 57 [18; 84] | n = 2 |
| 18 Monaten | 59 [42; 73] | n = 18 | 0 [NA; NA] | n = 0 |

[a] Die Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KIs wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 2017 betrug die Gesamtansprechrate im Duvelisib-Arm 79 % und 39 % im Ofatumumab-Arm (Tabelle 4-22). Die Darstellung der Einzelereignisse zeigt das Patienten unter Duvelisib-Therapie signifikant häufiger ein partielles Ansprechen erreichen (RR = 2,02; 95 %-KI [1,543; 2,638]; p < 0,0001) (Tabelle 4-23).

Duvelisib verdreifachte die Chance für das Eintreten eines Gesamtansprechens. Es zeigte sich somit eine signifikante Überlegenheit der Duvelisib-Therapie im Vergleich zu Ofatumumab (HR = 2,73; 95 %-KI [1,832; 4,080]; p < 0,0001) (Tabelle 4-24). Patienten unter Duvelisib-Therapie hielten das Gesamtansprechen 3,5 Monate länger aufrecht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war signifikant (p = 0,0282) (Tabelle 4-25).

Die Analyse der geschätzten Rate nach Monaten zeigt einen unterschiedlichen Verlauf des Gesamtansprechens in den beiden Behandlungsarmen. Nach 3 Monaten betrug das Gesamtansprechen 94 % im Duvelisib-Arm und 92 % im Ofatumumab-Arm. Nach 9 Monaten zeigten mehr Patienten im Ofatumumab-Arm ein Gesamtansprechen (82 % vs. 92 %), das Gesamtansprechen wurde jedoch von Patienten im Duvelisib-Arm länger aufrechterhalten (18 Monate: 59 % vs. 0 %) (Tabelle 4-26).

#### 4.3.1.3.3.2 Bestes Gesamtansprechen: BOR

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Bestes Gesamtansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** |
| **Vollständiges Ansprechen (CR)** | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 0 (0)<br>95 (100) | 0 (0)<br>101 (100) |
| **CR mit unvollständiger Knochenmarkserholung (CRi)** | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 0 (0)<br>95 (100) | 0 (0)<br>101 (100) |
| **Partielles Ansprechen (PR)** | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 74 (78)<br>21 (22) | 39 (39)<br>62 (61) |
| **PR mit Lymphozytose (PRwL)** | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 1 (1)<br>94 (99) | 0 (0)<br>101 (100) |
| **Stabile Erkrankung (SD)** | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 15 (16)<br>80 (84) | 46 (46)<br>55 (54) |
| **Progrediente Erkrankung (PD)** | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 1 (1)<br>94 (99) | 5 (5)<br>96 (95) |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** |
| N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich<br>Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33] | | |

Patienten unter Duvelisib-Therapie erreichen häufiger ein partielles Ansprechen (Duvelisib: 78 %; Ofatumumab: 39 %).

#### 4.3.1.3.3.3 Lymphknoten-Ansprechrate: LNRR

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Lymphknoten-Ansprechrate aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **95** | **101** | **RR[a]** | **OR[a]** | **ARR[a]** |
| **Lymphknoten-Ansprechrate (LNRR)** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 6,38<br>[3,902; 10,429]<br><0,0001 | 47,45<br>[20,391; 110,439]<br><0,0001 | 0,75<br>[0,652; 0,839]<br><0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 84 (88)<br>11 (12) | 14 (14)<br>87 (86) | | | |
| [a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.<br>ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich<br>Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33] | | | | | |

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** | **-** |
| **Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen** | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 6,29 [2,645; 14,945] <0,0001 |
| Ereignisse (%) | 84 (88) | 14 (14) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,03; 16,43] | [0,03; 9,20] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 1,48 | 1,74 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 1,61 | 3,25 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %-KI | 1,71 [1,676; 1,840] | 4,50 [2,563; 5,782] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 2,05 | 5,78 | |
| 90. Perzentil (Monate) | 3,61 | 9,07 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezogen auf den Endpunkt Lymphknoten-Ansprechrate zeigte sich eine deutliche Überlegenheit der Duvelisib-Therapie. Bei 88 % der Patienten im Duvelisib-Arm und 14 % der Patienten im Ofatumumab-Arm war eine Abnahme um ≥ 50 % des SPD der Ziellymphknoten zu beobachten (Tabelle 4-28). Beim Vergleich der Studienarme ergeben sich signifikante Unterschiede (RR = 6,38; 95 %-KI [3,902; 10,429], p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen lag bei 1,71 Monaten (95 %-KI [1,676; 1,840] unter Duvelisib und bei 4,50 Monaten (95%-KI [2,563; 5,782]) unter Ofatumumab (HR = 6,29; 95 %-KI [2,645; 14,945]; <0,0001) (Tabelle 4-29).

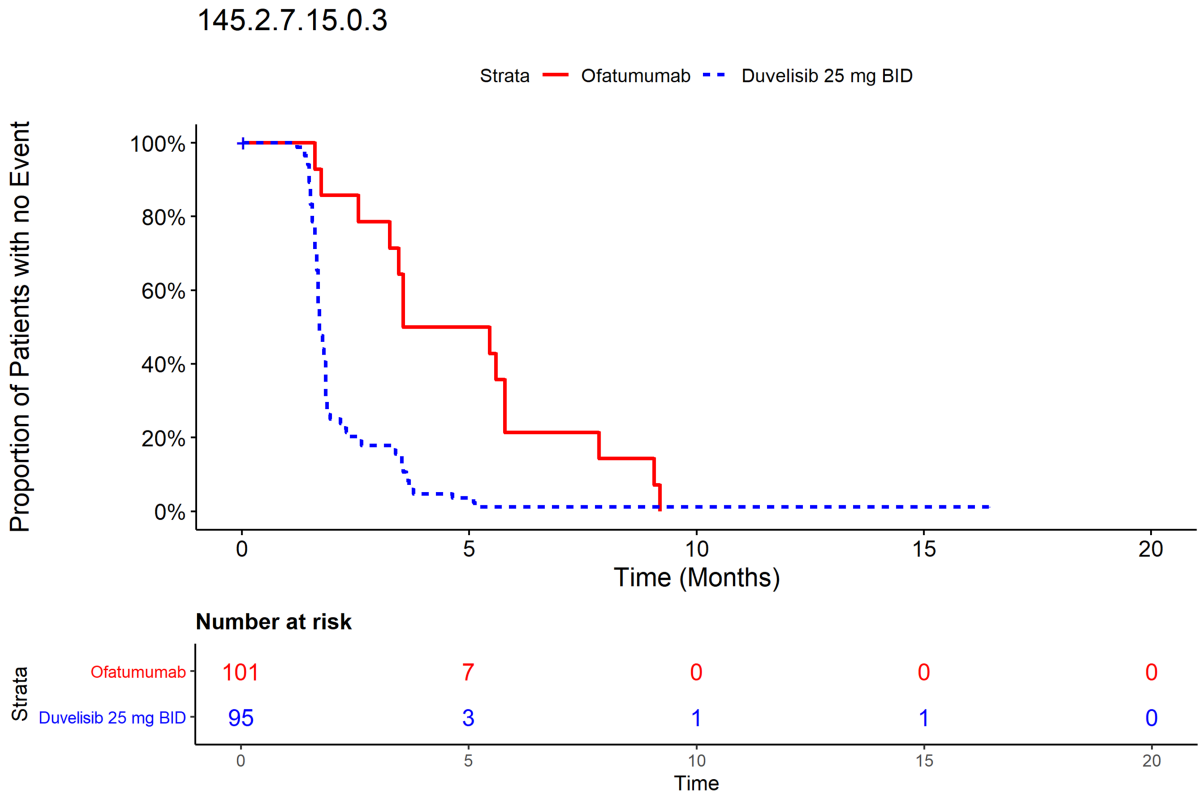



Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es liegen neben den Daten aus der DUO-Studie keine weiteren Daten zu CLL und einer Behandlung mit Duvelisib vor. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

#### 4.3.1.3.4 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| DUO | Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Eintreten einer PD oder Tod jeglicher Ursache. Zusätzlich zu Progressionsfreiem Überleben wird die Progressionsfreie Überlebensrate als Anteil der Patienten mit Progressionsfreiem Überleben dargestellt.<br><br>Die primäre Analyse des Progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival [PFS]) basierte auf der Bewertung gemäß IRC und wurde für die mITT-Population durchgeführt.<br><br>Das ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival [EFS]) wurde als Sensitivitätsanalyse ausgewertet. Das EFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen jeder Ursache definiert: Krankheitsprogression, vorzeitiger Abbruch der randomisierten Behandlung unabhängig von der Ursache oder Tod jeder Ursache, was immer zuerst auftritt. Die Beurteilung des Ansprechens erfolgt anhand der International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)-Kriterien beurteilt [18; 19]. Zusätzlich zum ereignisfreien Überleben wird die ereignisfreie Überlebensrate als Anteil der Patienten mit ereignisfreiem Überleben dargestellt.<br><br>Erhebungszeitraum: Screening (Baseline), Zyklus 3 (Tag 1), Zyklus 5/7/11/15 und 19 (Tag 1), vorzeitige Beendigung der Behandlung (ETT) ≤ 7 Tage nach der letzten Dosis, Follow-up alle 6 Monate (± 4 Wochen). Die statistische Analyse für das PFS und das EFS bezieht sich auf die gesamte RCT-Phase.<br><br>Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi²-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.<br><br>Das HR zusammen mit dem 95 %-KI wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren: "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wird für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt und ein Kaplan-Meier-Plot dargestellt. Die Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KI wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet. |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; EFS: Event-Free Survival (ereignisfreie Überleben); ETT: Early Treatment Termination (vorzeitige Beendigung der Behandlung); HR: Hazard Ratio; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; mITT: Modifizierte Intention-To-Treat; OR: Odds Ratio; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); RCT: Randomized Control Trial; | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DUO | hoch | nein[a] | ja | ja[a] | ja | niedrig |
| [a] Der Endpunkte Progressionsfreies Überleben wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt. Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Hinsichtlich des Endpunktes PFS wurden alle Befunde durch das IRC beurteilt und die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren bei dem Abgleich der Studienberichte mit den publizierten Daten [3; 28; 35]. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" wird somit als „niedrig" eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **95** | **101** | **RR[a]** | **OR[a]** | **ARR[a]** |
| **Progressionsfreie Überlebensrate** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 1,37 [0,942; 1,998] 0,0967 | 1,64 [0,913; 2,954] 0,0967 | 0,11 [-0,020; 0,248] 0,0950 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 40 (42)<br>55 (58) | 31 (31)<br>70 (69) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Progression aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** | **-** |
| **Zeit bis zur Progression** | | | |
| n (%) | 55 (58) | 70 (69) | 0,40 [0,270; 0,589] <0,0001 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,03; 33,61] | [0,03; 34,33] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 5,29 | 2,69 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 8,94 | 4,70 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %-KI | 16,36 [12,025; 20,501] | 9,13 [7,885; 10,678] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 27,60 | 12,75 | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | 14,06 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug das PFS im Duvelisib-Arm 42 % und 31 % im Ofatumumab-Arm (Tabelle 4-32). Bezogen auf die Zeit bis zur Progression reduzierte Duvelisib das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod um 60 % (Tabelle 4-33). Es zeigte sich somit eine signifikante Überlegenheit der Duvelisib-Therapie im Vergleich zu Ofatumumab (HR = 0,40; 95 %-KI [0,270; 0,589]; p < 0,0001). Die mediane progressionsfreie Zeit im Duvelisib-Arm war um 7,23 Monate länger als im Ofatumumab-Arm (16,36 Monate vs. 9,13 Monate). Der zeitliche Verlauf ist im nachfolgenden Kaplan-Meier-Plot dargestellt (Abbildung 4-8).

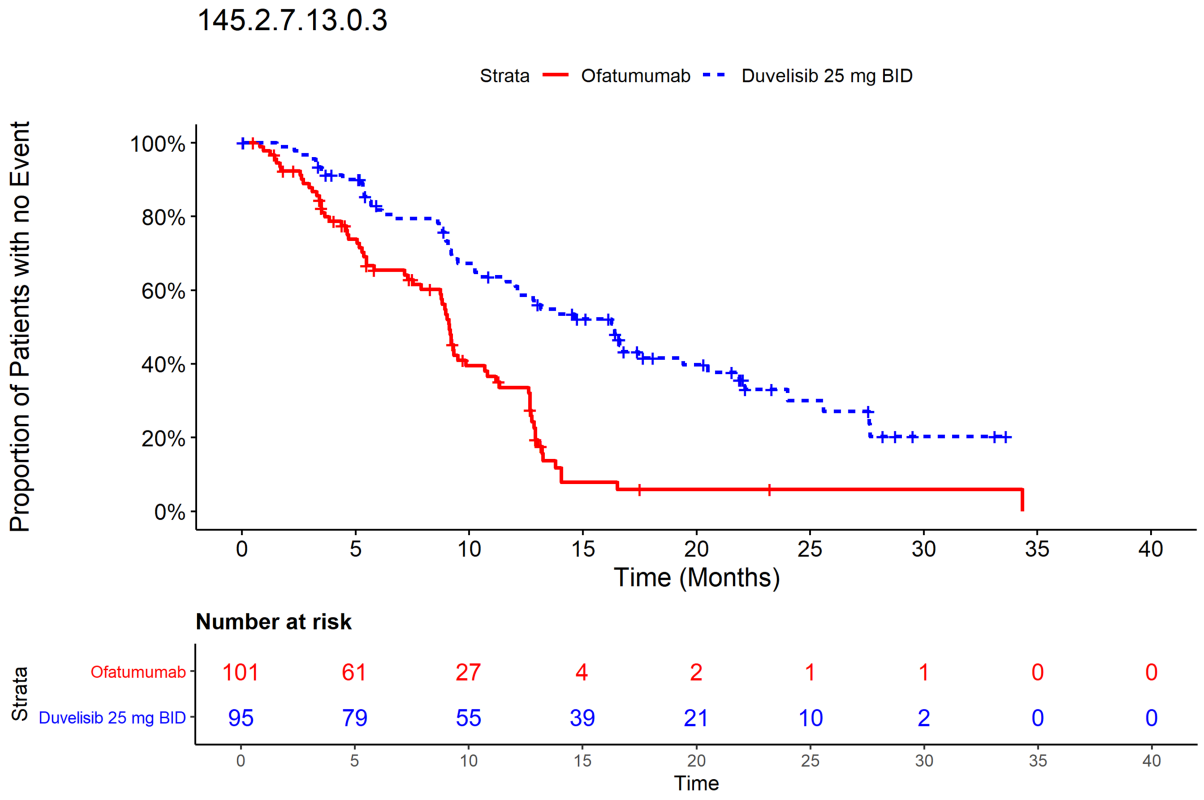



Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Progression aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach Monaten aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| | **N = 95** | | **N = 101** | |
| **Progressionsfreie Überlebensrate nach Monaten** | | | | |
| 3 Monaten | 97 [90; 99] | n = 88 | 88 [79; 93] | n = 78 |
| 6 Monaten | 82 [72; 88] | n = 68 | 65 [54; 74] | n = 52 |
| 9 Monaten | 73 [63; 81] | n = 60 | 53 [42; 64] | n = 39 |
| 12 Monaten | 62 [51; 72] | n = 50 | 34 [23; 44] | n = 22 |
| 15 Monaten | 52 [41; 62] | n = 39 | 8 [3; 17] | n = 4 |
| 18 Monaten | 42 [30; 52] | n = 23 | 6 [2; 14] | n = 2 |

[a] Die Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KIs wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich der progressionsfreien Überlebensrate liegt die Anzahl der beobachteten Patienten nach 15 Monaten mit n = 4 im Ofatumumab-Arm unter 10 Patienten (Tabelle 4-34). Aufgrund der geringen Gruppengröße (n < 10) werden nur die Daten bis zu einer Beobachtungsdauer von bis zu 12 Monaten als aussagekräftig bewertet. Das PFS nach 12 Monaten betrug im Duvelisib-Arm 62 % (95 %-KI [51; 72]) und im Ofatumumab-Arm 34 % (95 %-KI [23; 44]) (Tabelle 4-34).

***Sensitivitätsanalyse: PFS***

Die EMA stellt fest, dass Patienten, die die Behandlung vor dem Erreichen von PFS abgebrochen haben, adäquat anhand von Sensitivitätsanalysen berücksichtigt wurden. Für die Population von Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien wurden vier verschiedene Verfahren für die Sensitivitätsanalysen herangezogen: (i) Patienten, die vor der Bestätigung der Krankheitsprogression eine neue Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der neuen Krebstherapie zensiert, (ii) Patienten, die eine neue Krebstherapie im Ofatumumab-Arm erhielten, wurden bis zum Tod oder zum Datenschnitt beobachtet, (iii) PFS-Daten für Patienten, die eine neue Krebstherapie erhalten haben, wurden basierend auf Patienten im selben

Behandlungsarm imputiert und (iv) Patienten, die vor dem dokumentierten PFS eine neue Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt des Wechsels als PFS-Ereignisse imputiert [1].

***Sensitivitätsanalyse: EFS***

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **95** | **101** | **RR[a]** | **OR[a]** | **ARR[a]** |
| **Ereignisfreie Überlebensrate** | | | | | |
| n (%) | 95 (100) | 101 (100) | 2,26 [1,338; 3,815] 0,0014 | 2,96 [1,501; 5,840] 0,0014 | 0,20 [0,080; 0,319] 0,0011 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 34 (36)<br>61 (64) | 16 (16)<br>85 (84) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt der Analyse trat bei 36 % der Patienten im Duvelisib-Arm kein Ereignis auf (Tabelle 4-35). Im Ofatumumab-Arm betrug das EFS nur 16 %. Der Unterschied war statistisch signifikant mit einem RR von 2,26 (95 %-KI [1,338; 3,815]; p = 0,0014) (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ereignis (EFS) aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** | **-** |
| **Zeit bis zum Ereignis (EFS)** | | | |
| n (%) | 61 (64) | 85 (84) | 0,34 [0,236; 0,496] <0,0001 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,03; 33,61] | [0,03; 34,33] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 5,29 | 2,56 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 8,84 | 4,04 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %-KI | 14,65 [11,630; 19,285] | 8,80 [5,487; 9,199] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 25,59 | 12,62 | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | 13,80 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses 14,65 Monate (95 %-KI. [11,630; 19,285]) (Tabelle 4-36). Im Ofatumumab-Arm lag diese bei nur 8,8 Monaten (95 %-KI. [5,487; 9,199]) (Tabelle 4-36). Das Risiko für das Eintreten eines Ereignisses war nach der Behandlung mit Duvelisib um 66 % reduziert und es zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Duvelisib, mit einem HR von 0,34 (95 %-KI [0,236; 0,496], $p < 0,0001$) (Tabelle 4-36). Der Verlauf ist im nachfolgenden Kaplan-Meier-Plot dargestellt (Abbildung 4-9).

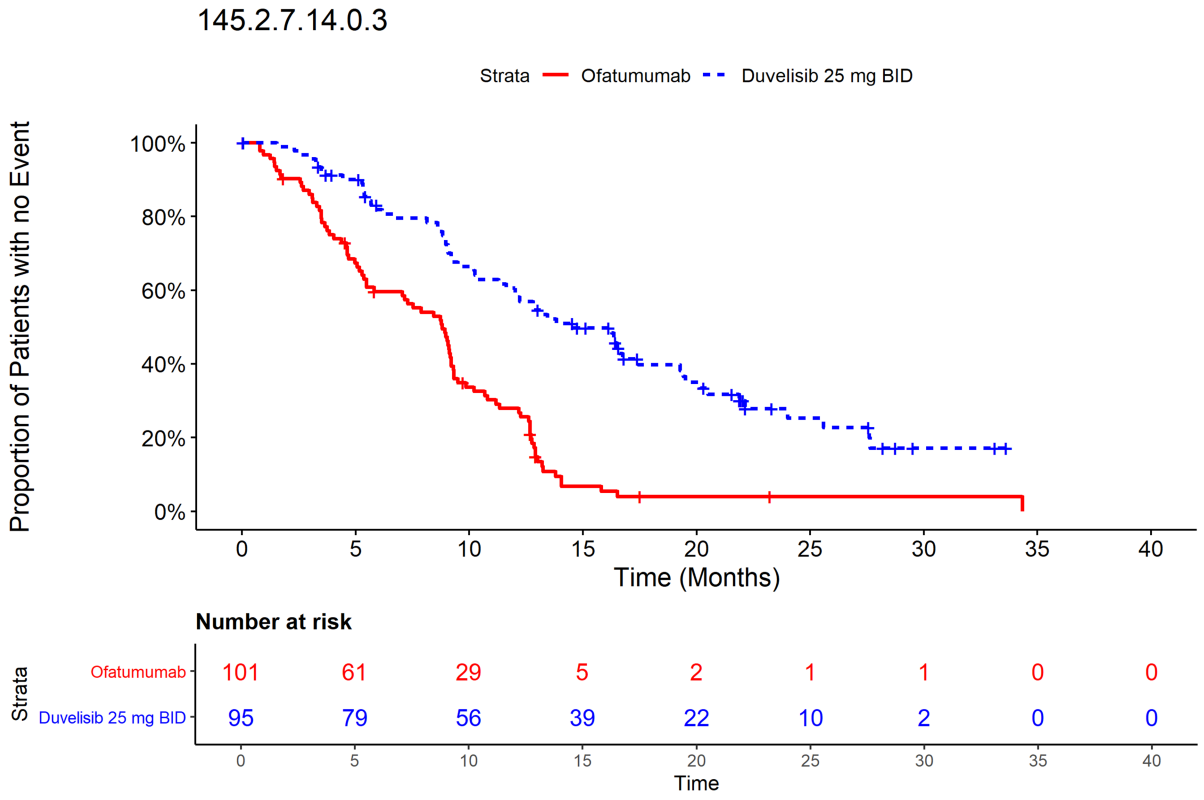



Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ereignisfreien Überleben (EFS) aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreie Überlebensrate aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| | **N = 95** | | **N = 101** | |
| **Ereignisfreie Überlebensrate nach Monaten** | | | | |
| 3 Monaten | 97 [90; 99] | n = 88 | 86 [77; 92] | n = 79 |
| 6 Monaten | 82 [72; 89] | n = 69 | 60 [49; 69] | n = 53 |
| 9 Monaten | 72 [62; 81] | n = 61 | 47 [37; 57] | n = 42 |
| 12 Monaten | 61 [49; 70] | n = 51 | 28 [19; 37] | n = 24 |
| 15 Monaten | 50 [39; 60] | n = 39 | 7 [3; 14] | n = 5 |
| 18 Monaten | 40 [29; 50] | n = 25 | 4 [1; 10] | n = 2 |

[a] Die Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KIs wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich der ereignisfreien Überlebensrate liegt die Anzahl der beobachteten Patienten nach 15 Monaten mit n = 5 im Ofatumumab-Arm unter 10 Patienten (Tabelle 4-37). Aufgrund der geringen Gruppengröße (n < 10) werden nur die Daten bis zu einer Beobachtungsdauer von bis zu 12 Monaten als aussagekräftig bewertet. Die ereignisfreie Überlebensrate nach 12 Monaten betrug im Duvelisib-Arm 61 % (95 %-KI [49; 70]) und im Ofatumumab-Arm 28 % (95 %-KI [19; 37]) (Tabelle 4-37).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es liegen neben den Daten aus der DUO-Studie keine weiteren Daten zu CLL und einer Behandlung mit Duvelisib vor. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

#### 4.3.1.3.5 Morbidität – B-Symptomatik – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-38: Operationalisierung von B-Symptomatik

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| DUO | Krankheitsbezogene Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und nächtliche Schweißausbrüche wurden als vorhanden oder nicht vorhanden zu jedem Zeitpunkt bewertet. Das krankheitsbezogene Symptom der Fatigue wurden anhand des ECOG-Performance-Status gemessen.<br>Erhebungszeitraum: Screening (Baseline), Zyklus 3 (Tag 1), Zyklus 5/7/11/15 und 19 (Tag 1), vorzeitige Beendigung der Behandlung (ETT) ≤ 7 Tage nach der letzten Dosis, Follow-up alle 6 Monate (± 4 Wochen). Die statistische Analyse für die B-Symptomatik bezieht sich auf die gesamte RCT-Phase mit folgenden Zeitpunkten: Zyklus 3 (Tag 1), Zyklus 5/7/11/15 und 19 (Tag 1), vorzeitige Beendigung der Behandlung (ETT) ≤ 7 Tage nach der letzten Dosis.<br>Statistische Auswertung: Patienten, die zu Baseline keine B-Symptome aufwiesen, wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline ohne einen Wert zu einen Visit werden als Non-Responder (keine Verbesserung der B-Symptomatik) mithilfe der worst case imputation gezählt. RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi²-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.<br>Das HR zusammen mit dem 95 %-KI wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren: "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wird für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt und ein Kaplan-Meier-Plot dargestellt. |
| ARR: Absolute Risikoreduktion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ETT: Early Treatment Termination (vorzeitige Beendigung der Behandlung); HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PD: Progressive Disease (progrediente Erkrankung); RCT: Randomized Control Trial; RR: Relatives Risiko | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für B-Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DUO | hoch | nein | ja | ja | ja | hoch |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt. Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren bei dem Abgleich der Studienberichte mit den publizierten Daten [3; 28; 35]. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „B-Symptomatik" wird somit als „hoch" eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „B-Symptomatik" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die überwiegende Mehrheit der Patienten zeigte beim Screening in beiden Behandlungsarmen keine B-Symptome. Es wird im Folgenden nur auf die Patienten eingegangen**,** die B-Symptome zu Baseline aufwiesen. Die dargestellten Daten repräsentieren daher die ITT-Population in Bezug auf B-Symptome. Die Symptom Fieber und Gewichtsverlust zeigten sich bei < 10 Patienten in einem Behandlungsarm, die Ergebnisse werden daher nicht zur Bewertung herangezogen (dargestellt in Anhang 4-G).

**Nachtschweiß**

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt B-Symptomatik (Nachtschweiß): Verbesserung von Baseline zu einzelnen Zyklen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| mITT DUO (IPI-145-07) | Behandlungsarm | | Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Duvelisib 25 mg BID | Ofatumumab | | | |
| **N** | **95** | **101** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **B-Symptomatik (Nachtschweiß): Verbesserung** | | | | | |
| Zyklus 3 Tag 1 | 18 (75%) | 19 (58%) | 1,30 [0,897; 1,892] 0,1735 | 2,21 [0,698; 7,005] 0,1735 | 0,17 [-0,068; 0,416] 0,1578 |
| Zyklus 5 Tag 1 | 18 (75%) | 17 (52%) | 1,46 [0,972; 2,180] 0,0721 | 2,82 [0,895; 8,906] 0,0721 | 0,23 [-0,008; 0,478] 0,0583 |
| Zyklus 7 Tag 1 | 19 (79%) | 14 (42%) | 1,87 [1,193; 2,919] 0,0055 | 5,16 [1,549; 17,173] 0,0055 | 0,37 [0,133; 0,602] 0,0021 |
| Zyklus 11 Tag 1 | 17 (71%) | 11 (33%) | 2,13 [1,230; 3,670] 0,0052 | 4,86 [1,554; 15,180] 0,0052 | 0,38 [0,132; 0,618] 0,0025 |
| Zyklus 15 Tag 1 | 11 (46%) | 9 (27%) | 1,68 [0,829; 3,407] 0,1471 | 2,26 [0,744; 6,845] 0,1471 | 0,19 [-0,065; 0,436] 0,1467 |
| Zyklus 19 Tag 1 | 10 (42%) | 3 (9%) | 4,58 [1,411; 14,889] 0,0038 | 7,14 [1,696; 30,080] 0,0038 | 0,33 [0,105; 0,546] 0,0038 |
| Vorzeitiger Behandlungs-abbruch | 10 (42%) | 5 (15%) | 2,75 [1,079; 7,011] 0,0248 | 4,00 [1,145; 13,970] 0,0248 | 0,27 [0,033; 0,497] 0,0251 |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem $Chi^2$-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt B-Symptomatik (Nachtschweiß): Patienten mit Verbesserung von Baseline zu Studienende RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **95** | **101** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **B-Symptomatik (Nachtschweiß): Verbesserung** | | | | | |
| n (%) | 24 (25) | 33 (33) | 1,27 [1,025; 1,561] 0,0401 | 7,36 [0,853; 63,476] 0,0401 | 0,20 [0,034; 0,367] 0,0182 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 23 (96)<br>1 (4) | 25 (76)<br>8 (24) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem $Chi^2$-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; OR: Odds Ratio

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt B-Symptomatik (Nachtschweiß): Zeit bis zur Verbesserung von Baseline zu Studienende aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **95** | **101** | **-** |
| **B-Symptomatik (Nachtschweiß): Zeit bis zur Verbesserung** | | | |
| n (%) | 24 (25) | 33 (33) | 0,55<br>[0,261; 1,152]<br>0,1088 |
| Ereignisse (%) | 23 (96) | 25 (76) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,03; 21,82] | [0,03; 34,33] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 5,52 | 1,71 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 9,46 | 4,60 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 15,11 [9,528; 16,427] | 9,17 [5,322; 12,846] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 16,56 | 13,44 | |
| 90. Perzentil (Monate) | 17,08 | 16,76 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Duvelisib zeigte sich gegenüber Ofatumumab hinsichtlich der Verbesserung der B-Symptomatik Nachtschweiß zu Studienende signifikant überlegen (RR = 1,27; 95 %-KI [1,025; 1,561]; p = 0,0401) (Tabelle 4-41). Im Duvelisib-Arm zeigten 23 von 24 Patienten (96 %) eine Verbesserung. Im Ofatumumab-Arm war eine Verbesserung der Symptome nur bei 76 % der Patienten festzustellen (Tabelle 4-41). Die Überlegenheit von Duvelisib spiegelt sich auch in der Betrachtung der Verbesserung der B-Symptomatik Nachtschweiß zu einzelnen Zyklen wider. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Duvelisib gegenüber

Ofatumumab zu den Zyklen 7, 11 und 19 sowie zu vorzeitigem Behandlungsabbruch (Tabelle 4-40). Bei der Betrachtung der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Verbesserung der B-Symptomatik Nachtschweiß zu Studienende (HR = 0,55; 95 %-KI [0,261; 1,152]; p = 0,1088) (Tabelle 4-42). Die Daten sind graphisch im nachfolgenden Kaplan-Meier Plot dargestellt (Abbildung 4-10).

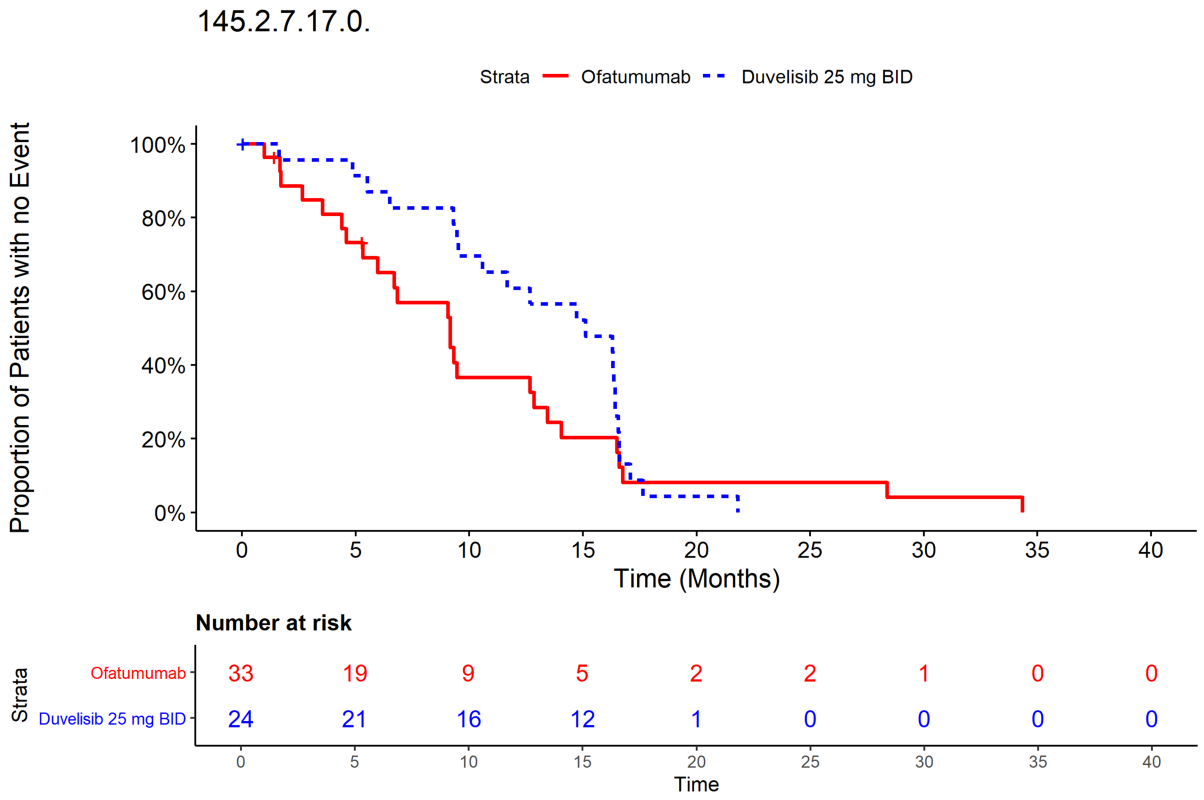



Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot der B-Symptomatik (Nachtschweiß): Zeit bis zur Verbesserung von Baseline zu Studienende aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es liegen neben den Daten aus der DUO-Studie keine weiteren Daten zu CLL und einer Behandlung mit Duvelisib vor. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

#### 4.3.1.3.6 Morbidität – EQ-5D-VAS – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-43: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| DUO | Beim EuroQol-5 Dimensionen (EQ-5D) handelt es sich um einen generischen (krankheitsübergreifenden) Fragebogen zum Selbstausfüllen durch den Patienten, mit dem der gesundheitliche Zustand über ein breites Spektrum an gesundheitlichen Problemen und Behandlungen beurteilt werden kann. Im ersten Abschnitt wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 Dimensionen beurteilt:<br>Der Patient bewertet den aktuellen Gesundheitszustand (von heute) anhand:<br>1. Beweglichkeit/Mobilität<br>2. Für sich selbst sorgen<br>3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)<br>4. Schmerzen/körperliche Beschwerden<br>5. Angst/Niedergeschlagenheit<br>Jeder Dimension wird ein Score von 1 bis 5 zugewiesen: (1) keine, (2) leichte, (3) mittelschwere, (4) schwere und (5) extreme Probleme. Der zweite Abschnitt umfasst eine vertikale visuelle Analogskala (VAS) von 20 cm Länge, deren Score von 0 (schlechteste Gesundheit) bis 100 (beste Gesundheit) reicht (Studienbericht, Appendix 16.1.1. [3]). Im vorliegenden Dossier wird nur die VAS des EQ-5D vorgelegt.<br>Erhebungszeitraum: Zyklus 1 (Tag 1; Screening-Bewertungen, die innerhalb von 7 Tagen nach Zyklus 1/Tag 1 durchgeführt wurden, konnten verwendet werden, keine Wiederholung an Zyklus 1/Tag 1 notwendig), Zyklen 3/7/11/15 und 19 (Tag 1) und wenn möglich bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung (ETT wenn > 1 Monat ab dem letzten Fragebogen. Die statistischen Analysen beziehen sich auf die RCT-Phase.<br>Statistische Auswertung: Die Analysen beinhalten eine deskriptive Beschreibung des Mittelwerts und Standardabweichung zur jeweiligen Visite. Patienten, die zu Baseline keine Werte aufwiesen, wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Zu jeder Visite beschreibt N die Anzahl der Patienten mit Baselinewert, die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren. Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen mit Baselinewert wird mit n angegeben. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert mit 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert zu jedem spezifizierten Zyklus auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Stratifizierungsfaktoren waren: "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Für die Rücklaufquoten wurde, wenn der Tag der letzten Behandlung unbekannt war, der Tag des Behandlungsendes imputiert. |
| ETT: Early Treatment Termination (vorzeitige Beendigung der Behandlung); EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Control Trial; VAS: visuelle Analogskala | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DUO | hoch | nein | ja | ja | ja | hoch |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt. Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren bei dem Abgleich der Studienberichte mit den publizierten Daten [3; 28; 35]. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Aufgrund der offenen Gruppenzuteilung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D-VAS" jedoch als „hoch" eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D-VAS" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | |
| **N** | **93** | **97** | **-** |
| **Veränderung im VAS-Score (EQ-5D)** | | | |
| **Baseline** | | | |
| n/N (%) | 93/93 (100) | 97/97 (100) | - |
| MW (SD) | 64,46 (22,563) | 62,35 (21,806) | - |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | |
| **N** | **93** | **97** | **-** |
| **Änderung zu Zyklus 3** | | | |
| n/N (%) | 84/93 (90) | 76/95 (80) | LS MD |
| MW (SD) | 6,43 (16,501) | 4,36 (17,034) | 3,09 [-1,586; 7,768] 0,1946 |
| LS MW (SE) | 7,50 (2,009) | 4,41 (2,097) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 3,547; 11,454 | 0,283; 8,536 | 0,12 [-0,187; 0,434] 0,4371 |
| **Änderung zu Zyklus 5** | | | |
| n/N (%) | 66/89 (74) | 64/92 (70) | LS MD |
| MW (SD) | 6,23 (16,013) | 2,19 (16,583) | 2,53 [-2,497; 7,554] 0,3233 |
| LS MW (SE) | 5,69 (2,144) | 3,16 (2,248) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 1,477; 9,909 | -1,257; 7,585 | 0,25 [-0,099; 0,592] 0,1617 |
| **Änderung zu Zyklus 7** | | | |
| n/N (%) | 65/88 (74) | 53/90 (59) | LS MD |
| MW (SD) | 5,35 (19,208) | 3,02 (16,942) | 1,66 [-3,574; 6,903] 0,5327 |
| LS MW (SE) | 5,80 (2,142) | 4,13 (2,357) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 1,585; 10,009 | -0,501; 8,766 | 0,13 [-0,236; 0,490] 0,4921 |
| **Änderung zu Zyklus 11** | | | |
| n/N (%) | 60/85 (71) | 43/87 (49) | LS MD |
| MW (SD) | 5,63 (18,718) | 0,86 (18,211) | 2,98 [-2,559; 8,522] 0,2909 |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | |
| **N** | **93** | **97** | **-** |
| LS MW (SE) | 6,02 (2,196) | 3,04 (2,505) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 1,706; 10,341 | -1,881; 7,964 | 0,26 [-0,137; 0,649] 0,2021 |
| **Änderung zu Zyklus 15** | | | |
| n/N (%) | 40/81 (49) | 25/81 (31) | LS MD |
| MW (SD) | 7,88 (18,005) | 1,64 (27,246) | 3,89 [-2,776; 10,561] 0,2521 |
| LS MW (SE) | 6,79 (2,430) | 2,89 (2,948) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 2,011; 11,562 | -2,896; 8,683 | 0,28 [-0,222; 0,782] 0,2742 |
| **Änderung zu Zyklus 19** | | | |
| n/N (%) | 34/78 (44) | 9/78 (12) | LS MD |
| MW (SD) | 6,44 (19,130) | -8,78 (21,076) | 11,84 [2,664; 21,008] 0,0115 |
| LS MW (SE) | 6,12 (2,555) | -5,71 (4,287) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 1,103; 11,141 | -14,132; 2,703 | 0,77 [0,011; 1,519] 0,0467 |
| **Änderung zu vorzeitiger Behandlungsabbruch** | | | |
| n/N (%) | 24/93 (26) | 21/97 (22) | LS MD |
| MW (SD) | -0,88 (18,224) | 6,29 (26,848) | -4,38 [-12,275; 3,515] 0,2764 |
| LS MW (SE) | -1,45 (2,879) | 2,93 (3,220) | Hedges' g |
| 95 %-KI | -7,106; 4,205 | -3,395; 9,254 | -0,31 [-0,900; 0,279] 0,3017 |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | |
| **N** | **93** | **97** | **-** |

[a] Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.

n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen; N: Patienten die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zu Baseline erreichten Patienten unter Duvelisib-Therapie im Mittel 64,46 Punkte (SD: 22,563) und Patienten unter Ofatumumab-Therapie 62,35 Punkte (SD: 21,806) von maximal 100 Punkten auf der EQ-5D VAS. Bis zu Zyklus 5 lag in beiden Behandlungsarmen eine Rücklaufquote ≥ 70 % vor. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Veränderung zu Baseline im Duvelisib-Arm 6,23 Punkte (SD: 16,013) und im Ofatumumab-Arm 2,19 Punkte (SD: 16,583). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und Duvelisib zeigte keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten (Tabelle 4-45, Abbildung 4-11).

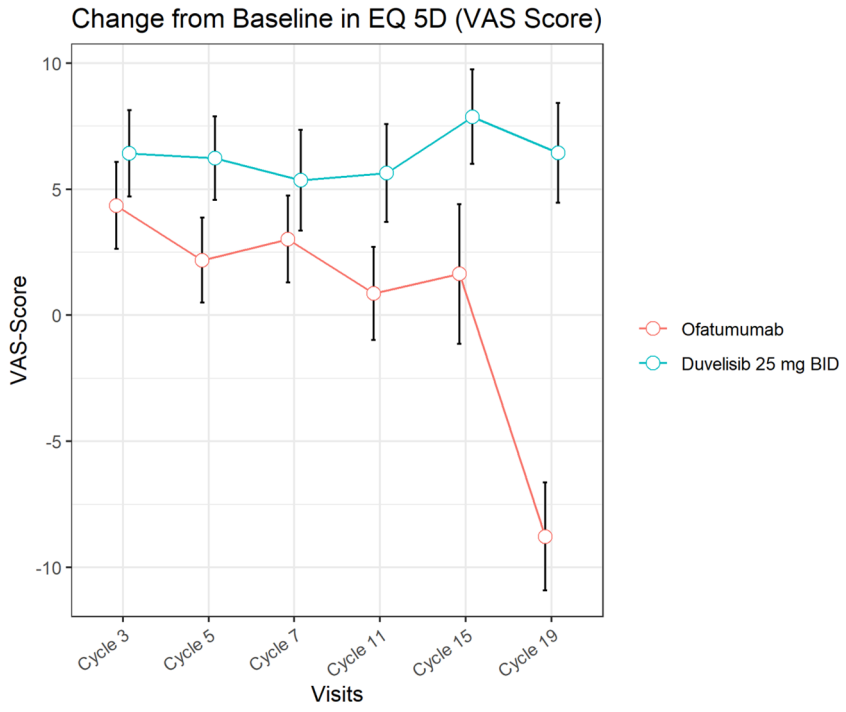



Abbildung 4-11: Veränderung im VAS-Score (EQ-5D) aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es liegen neben den Daten aus der DUO-Studie keine weiteren Daten zu CLL und einer Behandlung mit Duvelisib vor. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

#### 4.3.1.3.7 Lebensqualität – FACIT-F – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-46: Operationalisierung von FACIT-F

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| DUO | Der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität. Er ist validiert und sensitiv für die Veränderung der Fatigue bei Krebspatienten [26]. Der FACIT-F-Fragebogen reicht von 0 (schlechteste Lebensqualität) bis 52 (beste Lebensqualität) und umfasst 13 Items zur Erhebung von (Studienbericht, Appendix 16.1.1. [3]):<br>• Müdigkeit<br>• Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue<br>Erhebungszeitraum: Zyklus 1 (Tag 1; Screening-Bewertungen, die innerhalb von 7 Tagen nach Zyklus 1/Tag 1 durchgeführt wurden, konnten verwendet werden, keine Wiederholung an Zyklus 1/Tag 1 notwendig), Zyklen 3/7/11/15 und 19 (Tag 1) und wenn möglich bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung (ETT wenn > 1 Monat ab dem letzten Fragebogen. Die statistischen Analysen beziehen sich auf die RCT-Phase.<br>Statistische Auswertung: Die Analysen beinhalten eine deskriptive Beschreibung des Mittelwerts und Standardabweichung zur jeweiligen Visite. Patienten, die zu Baseline keine Werte aufwiesen, wurden in den Auswertungen nicht berücksichtigt. Zu jeder Visite beschreibt N die Anzahl der Patienten mit Baselinewert, die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren. Die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen mit Baselinewert wird mit n angegeben. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert mit 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert zu jedem spezifizierten Zyklus auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Stratifizierungsfaktoren waren: "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Für die Rücklaufquoten wurde, wenn der Tag der letzten Behandlung unbekannt war, der Tag des Behandlungsendes imputiert. |
| ETT: Early Treatment Termination (vorzeitige Beendigung der Behandlung); FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue-Fragebogen RCT: Randomized Control Trial; | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACIT-F in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **Studie** | **Verzerrungspotenzial auf Studienebene** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** | **Verzerrungspotenzial Endpunkt** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DUO | hoch | nein | ja | ja | ja | hoch |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt. Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren bei dem Abgleich der Studienberichte mit den publizierten Daten [3; 28; 35]. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Aufgrund der offenen Gruppenzuteilung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „FACIT-F" jedoch als „hoch" eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „FACIT-F" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt FACIT-F aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | |
| **N** | **91** | **95** | **-** |
| **Veränderung im FACIT-Fatigue Score** | | | |
| **Baseline** | | | |
| n/N (%) | 91/91 (100) | 95/95 (100) | - |
| MW (SD) | 34,88 (13,231) | 34,06 (12,927) | - |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | |
| **N** | **91** | **95** | **-** |
| **Änderung zu Zyklus 3** | | | |
| n/N (%) | 84/91 (92) | 78/93 (84) | LS MD |
| MW (SD) | 3,69 (9,696) | 2,85 (7,909) | 1,22 [-1,267; 3,714] 0,3346 |
| LS MW (SE) | 3,73 (1,079) | 2,51 (1,109) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 1,610; 5,855 | 0,327; 4,691 | 0,09 [-0,214; 0,403] 0,5481 |
| **Änderung zu Zyklus 5** | | | |
| n/N (%) | 65/87 (75) | 63/90 (70) | LS MD |
| MW (SD) | 4,56 (8,970) | 1,70 (9,621) | 2,40 [-0,312; 5,119] 0,0826 |
| LS MW (SE) | 3,98 (1,157) | 1,58 (1,207) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 1,704; 6,254 | -0,799; 3,950 | 0,31 [-0,043; 0,654] 0,0855 |
| **Änderung zu Zyklus 7** | | | |
| n/N (%) | 66/86 (77) | 54/88 (61) | LS MD |
| MW (SD) | 4,83 (11,259) | 2,13 (8,126) | 2,47 [-0,336; 5,268] 0,0844 |
| LS MW (SE) | 4,17 (1,148) | 1,71 (1,260) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 1,916; 6,432 | -0,768; 4,184 | 0,27 [-0,092; 0,630] 0,1443 |
| **Änderung zu Zyklus 11** | | | |
| n/N (%) | 59/83 (71) | 43/85 (51) | LS MD |
| MW (SD) | 3,99 (9,450) | 1,07 (11,291) | 2,51 [-0,483; 5,509] 0,0999 |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | |
| **N** | **91** | **95** | **-** |
| LS MW (SE) | 3,36 (1,187) | 0,85 (1,349) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 1,030; 5,696 | -1,801; 3,500 | 0,28 [-0,112; 0,678] 0,1601 |
| **Änderung zu Zyklus 15** | | | |
| n/N (%) | 40/79 (51) | 25/79 (32) | LS MD |
| MW (SD) | 3,99 (7,605) | 1,63 (10,483) | 2,42 [-1,206; 6,037] 0,1907 |
| LS MW (SE) | 2,88 (1,315) | 0,46 (1,597) | Hedges' g |
| 95 %-KI | 0,292; 5,458 | -2,678; 3,597 | 0,26 [-0,238; 0,766] 0,3024 |
| **Änderung zu Zyklus 19** | | | |
| n/N (%) | 34/76 (45) | 9/76 (12) | LS MD |
| MW (SD) | 3,29 (8,589) | -4,24 (15,663) | 5,78 [0,756; 10,809] 0,0242 |
| LS MW (SE) | 2,62 (1,384) | -3,17 (2,350) | Hedges' g |
| 95 %-KI | -0,103; 5,336 | -7,781; 1,449 | 0,71 [-0,038; 1,466] 0,0626 |
| **Änderung zu vorzeitiger Behandlungsabbruch** | | | |
| n/N (%) | 24/91 (26) | 21/95 (22) | LS MD |
| MW (SD) | -0,36 (10,668) | -1,06 (10,513) | 0,55 [-3,738; 4,847] 0,7998 |
| LS MW (SE) | -0,80 (1,572) | -1,35 (1,740) | Hedges' g |
| 95 %-KI | -3,888; 2,289 | -4,771; 2,063 | 0,07 [-0,521; 0,651] 0,8272 |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | |
| **N** | **91** | **95** | **-** |

[a] Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung. Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen stratifiziert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Die p-Werte basieren auf t-Tests der zugehörigen Effektschätzer.

n: Anzahl der ausgefüllten Fragebögen; N: Patienten die zu diesem Zeitpunkt am Leben waren; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zu Baseline erreichten Patienten unter Duvelisib-Therapie im Mittel 34,88 Punkte (SD: 13,231) und Patienten unter Ofatumumab-Therapie 34,06 Punkte (SD: 12,927) von maximal 52 Punkten der FACIT-F Skala. Bis zu Zyklus 5 lag in beiden Behandlungsarmen eine Rücklaufquote ≥ 70 % vor. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Veränderung zu Baseline im Duvelisib-Arm 4,56 Punkte (SD: 8,970) und im Ofatumumab-Arm 1,70 Punkte (SD: 9,621). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und Duvelisib zeigte keinen nachteiligen Effekt auf die Lebensqualität der Patienten (Tabelle 4-48, Abbildung 4-12).

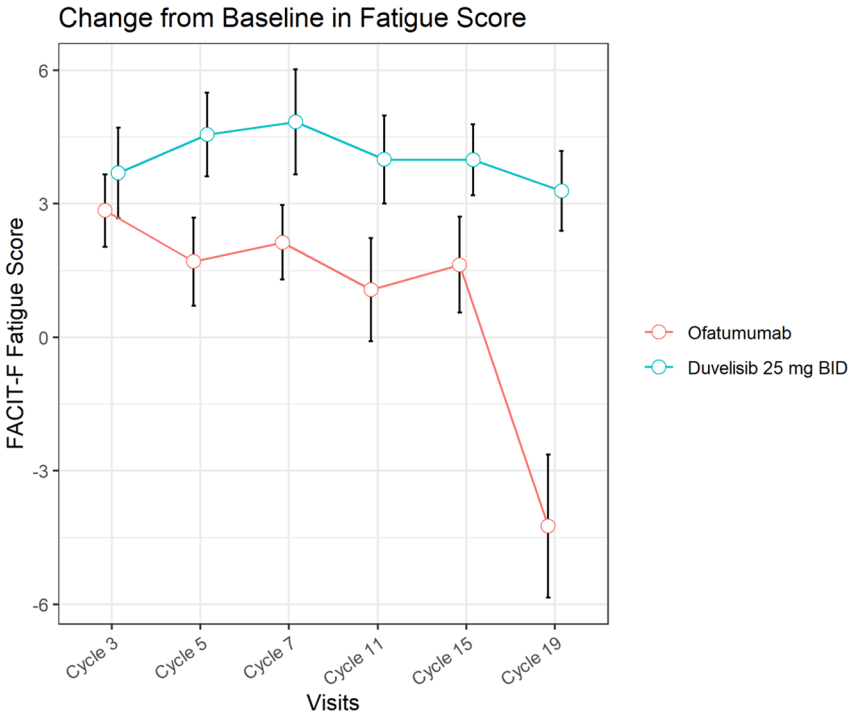



Abbildung 4-12: Veränderung im FACIT- Fatigue Score aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es liegen neben den Daten aus der DUO-Studie keine weiteren Daten zu CLL und einer Behandlung mit Duvelisib vor. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

#### 4.3.1.3.8 Sicherheit – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Sicherheit

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>DUO</td><td>Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 16.1 kodiert und entsprechend Systemorganklasse und Preferred Term klassifiziert. Weiterhin wurde der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse anhand NCI CTCAE Version 4.03 eingestuft. Unerwünschte Ereignisse wurden bei jeder Untersuchung erfasst.<br>Folgende Endpunkte wurden ausgewertet:
<ul>
<li>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle UE mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %</li>
<li>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und für alle SUE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %</li>
<li>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE Grad 1 sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle UE Grad 1 mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %.</li>
<li>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE Grad 2 sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle UE Grad 2 mit einer Häufigkeit von ≥ 10 %.</li>
<li>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE ab Grad 3 sowie Anzahl der Patienten auf Ebene von SOC und PT für alle UE ab Grad 3 mit einer Häufigkeit von ≥ 5 %.</li>
<li>Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Ereignis von besonderem Interesse (adverse events of special interest [AESI]) (Grad 1, Grad 2, ≥ Grad 3 und schwerwiegende)
<table>
<tr><th>AESI</th><th>Enthaltene SOC/PT</th></tr>
<tr><td>Diarrhö/Kolitis</td><td>PT<ul><li>Kolitis</li><li>erosive Kolitis</li><li>mikroskopische Kolitis</li><li>Kolitis ulcerosa</li><li>Enterkolitis</li><li>Hämorrhagische Enterkolitis</li><li>Nekrotisierende Kolitis</li><li>Diarrhö</li><li>Diarrhö hämorrhagisch</li></ul></td></tr>
<tr><td>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td><td>SOC<br>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td></tr>
<tr><td>Neutropenie</td><td>PT<ul><li>Neutropenie</li><li>Neutrophilenzahl erniedrigt</li></ul></td></tr>
<tr><td>Pneumonitis</td><td>PT<ul><li>Pneumonitis</li><li>Interstitielle Lungenerkrankung</li><li>Lungenfiltration</li></ul></td></tr>
</table>
</li>
</ul></td></tr>
</table>

| Studie | Operationalisierung | |
|---|---|---|
| | **Hautausschlag** | PT<br>• Dermatitis, Dermatitis allergisch, Dermatitis exfoliativa<br>• Medikamentenausschlag<br>• Erythem<br>• Exfoliativer Hautausschlag<br>• Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ausschlag generalisiert, makulöser Ausschlag, Ausschlag makulo-papulös, Ausschlag papulös, Ausschlag mit Juckreiz, Ausschlag pustulös<br>• Toxischer Hautausschlag<br>• Dermatitis bullös, psoriasiforme Dermatitis<br>• Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS])<br>• Erythema multiforme<br>• Generalisiertes Erythem<br>• Palmarerythem<br>• Palmoplantares Keratoderma<br>• Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom<br>• Perivaskuäre Dermatitis<br>• Ausschlag follikulär, Makulovesikuläre Hautreaktion, makulo-squamöser Ausschlag, blasiger Hautausschlag<br>• Hauttoxizität<br>• Stevens-Johnson Syndrom<br>• Epidermolysis acuta toxica |
| | **Erhöhung von Transaminasen** | PT<br>• Alaninaminotransferase erhöht<br>• Aspartataminotransferase erhöht<br>• Transaminasen erhöht<br>• Lebertoxizität<br>• Hepatozelluläre Schädigung<br>• Hypertransaminasemia<br>• Leberversagen |

- Anzahl der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE einschließlich der Angaben auf Ebene der SOC und PT

Erhebungszeitraum:

Die Beobachtung von unerwünschten Ereignissen erfolgte bis zur letzte Dosis + 30 Tage.

Statistische Auswertung: RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| | Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi²-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.<br>Das HR zusammen mit dem 95 %-KI wird unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells geschätzt. Stratifizierungsfaktoren waren: "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wird für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt und ein Kaplan-Meier-Plot dargestellt.<br>Wenn das Start- bzw. Enddatum des UEs teilweise fehlte, erfolgte eine Imputation so nah wie möglich zum Behandlungsbeginn bzw. zur letzten Dosierung plus 30 Tage. Wenn das Todesdatum teilweise fehlte, erfolgte die Imputation so nah wie möglich an das Datum der Randomisierung. |
| AESI: Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); ARR: Absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; PT: Preferred Terms nach MedDRA; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| DUO | hoch | nein | ja | ja | ja | hoch |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt. Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren bei dem Abgleich der Studienberichte mit den

publizierten Daten [3; 28; 35]. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Unerwünschte Ereignisse wurden durch die Patienten berichtet und dem behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide hatten aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über die Therapiezuteilung. Dies kann insgesamt zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ wird somit als „hoch“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Sicherheit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### 4.3.1.3.8.1 Gesamtrate UE

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UEs** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,05 [0,998; 1,113] 0,0635 | 6,00 [0,708; 50,825] 0,0635 | 0,05 [-0,001; 0,102] 0,0566 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 92 (99)<br>1 (1) | 92 (94)<br>6 (6) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UE nach SOC und PT** | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **74 (80 %)** | **43 (44 %)** | **1,81 [1,417; 2,320] <0,0001** | **4,98 [2,619; 9,475] <0,0001** | **0,36 [0,229; 0,485] <0,0001** |
| Atemwegs-infektion | 10 (11%) | 1 (1%) | 10,54 [1,376; 80,713] 0,0039 | 11,69 [1,465; 93,211] 0,0039 | 0,10 [0,031; 0,163] 0,0039 |
| Bronchitis | 13 (14 %) | 8 (8 %) | 1,71 [0,744; 3,942] 0,1991 | 1,83 [0,721; 4,637] 0,1991 | 0,06 [-0,031; 0,147] 0,1999 |
| Infektion der oberen Atemwege | 17 (18%) | 8 (8%) | 2,24 [1,015; 4,939] 0,0383 | 2,52 [1,029; 6,153] 0,0383 | 0,10 [0,006; 0,197] 0,0378 |
| Pneumonie | 17 (18 %) | 6 (6 %) | 2,99 [1,231; 7,244] 0,0099 | 3,43 [1,288; 9,130] 0,0099 | 0,12 [0,030; 0,213] 0,0094 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | **12 (13 %)** | **7 (7 %)** | **1,81 [0,743; 4,390] 0,1837** | **1,93 [0,724; 5,127] 0,1837** | **0,06 [-0,027; 0,143] 0,1846** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems** | **53 (57 %)** | **38 (39 %)** | **1,47 [1,083; 1,994] 0,0118** | **2,09 [1,174; 3,728] 0,0118** | **0,18 [0,043; 0,322] 0,0104** |
| Anämie | 20 (22 %) | 10 (10 %) | 2,11 [1,042; 4,261] 0,0319 | 2,41 [1,062; 5,474] 0,0319 | 0,11 [0,010; 0,216] 0,0312 |
| Neutropenie | 37 (40 %) | 25 (26 %) | 1,56 [1,024; 2,375] 0,0352 | 1,93 [1,043; 3,570] 0,0352 | 0,14 [0,011; 0,274] 0,0336 |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UE nach SOC und PT** | | | | | |
| Thrombo-zytopenie | 13 (14 %) | 7 (7 %) | 1,96<br>[0,817; 4,690]<br>0,1230 | 2,11<br>[0,803; 5,554]<br>0,1230 | 0,07<br>[-0,019; 0,155]<br>0,1235 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen** | **30 (32 %)** | **18 (18 %)** | **1,76<br>[1,054; 2,927]<br>0,0270** | **2,12<br>[1,082; 4,141]<br>0,0270** | **0,14<br>[0,017; 0,261]<br>0,0257** |
| Hypokaliämie | 10 (11 %) | 3 (3 %) | 3,51<br>[0,998; 12,366]<br>0,0349 | 3,82<br>[1,016; 14,331]<br>0,0349 | 0,08<br>[0,005; 0,149]<br>0,0353 |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | **11 (12 %)** | **7 (7 %)** | **1,66<br>[0,670; 4,090]<br>0,2680** | **1,74<br>[0,646; 4,710]<br>0,2680** | **0,05<br>[-0,036; 0,130]<br>0,2692** |
| **Erkrankungen des Nerven-systems** | **24 (26 %)** | **21 (21 %)** | **1,20<br>[0,721; 2,010]<br>0,4761** | **1,28<br>[0,653; 2,492]<br>0,4761** | **0,04<br>[-0,077; 0,164]<br>0,4762** |
| **Augener-krankungen** | **12 (13 %)** | **2 (2 %)** | **6,32<br>[1,454; 27,493]<br>0,0040** | **7,11<br>[1,546; 32,705]<br>0,0040** | **0,11<br>[0,035; 0,182]<br>0,0038** |
| **Herzerkran-kungen** | **12 (13 %)** | **5 (5 %)** | **2,53<br>[0,927; 6,902]<br>0,0584** | **2,76<br>[0,931; 8,155]<br>0,0584** | **0,08<br>[-0,003; 0,159]<br>0,0587** |
| **Gefäßerkran-kungen** | **16 (17 %)** | **17 (17 %)** | **0,99<br>[0,533; 1,845]<br>0,9792** | **0,99<br>[0,467; 2,097]<br>0,9792** | **-0,00<br>[-0,109; 0,106]<br>0,9792** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **40 (43 %)** | **26 (27 %)** | **1,62<br>[1,082; 2,428]<br>0,0167** | **2,09<br>[1,138; 3,839]<br>0,0167** | **0,16<br>[0,032; 0,298]<br>0,0154** |
| Dyspnoe | 11 (12 %) | 5 (5 %) | 2,32<br>[0,837; 6,418]<br>0,0935 | 2,50<br>[0,832; 7,481]<br>0,0935 | 0,07<br>[-0,012; 0,146]<br>0,0942 |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UE nach SOC und PT** | | | | | |
| Husten | 21 (23 %) | 12 (12 %) | 1,84<br>[0,963; 3,533]<br>0,0590 | 2,09<br>[0,963; 4,538]<br>0,0590 | 0,10<br>[-0,004; 0,210]<br>0,0582 |
| **Erkrankungen des Gastrointes-tinaltrakts** | **68 (73 %)** | **32 (33 %)** | **2,24<br>[1,643; 3,053]<br><0,0001** | **5,61<br>[3,008; 10,462]<br><0,0001** | **0,40<br>[0,275; 0,534]<br><0,0001** |
| Abdominal-schmerz | 11 (12 %) | 0 (0 %) | 24,22<br>[1,448; 405,305]<br>0,0007 | 27,46<br>[1,594; 473,071]<br>0,0007 | 0,12<br>[0,053; 0,184]<br>0,0004 |
| Kolitis | 11 (12%) | 0 (0%) | 24,22<br>[1,448; 405,305]<br>0,0007 | 27,46<br>[1,594; 473,071]<br>0,0007 | 0,12<br>[0,053; 0,184]<br>0,0004 |
| Diarrhö | 49 (53%) | 12 (12%) | 4,30<br>[2,448; 7,563]<br><0,0001 | 7,98<br>[3,852; 16,534]<br><0,0001 | 0,40<br>[0,284; 0.525]<br><0,0001 |
| Erbrechen | 15 (16%) | 7 (7%) | 2,26<br>[0,964; 5,289]<br>0,0518 | 2,50<br>[0,970; 6,443]<br>0,0518 | 0,09<br>[-0,001; 0,180]<br>0,0516 |
| Obstipation | 14 (15%) | 7 (7%) | 2,11<br>[0,890; 4,989]<br>0,0807 | 2,30<br>[0,886; 5,993]<br>0,0807 | 0,08<br>[-0,010; 0,168]<br>0,0807 |
| Übelkeit | 18 (19%) | 7 (7%) | 2,71<br>[1,187; 6,187]<br>0,0124 | 3,12<br>[1,237; 7,868]<br>0,0124 | 0,12<br>[0,027; 0,217]<br>0,0119 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes** | **35 (38 %)** | **24 (24 %)** | **1,54<br>[0,995; 2,374]<br>0,0494** | **1,86<br>[0,998; 3,469]<br>0,0494** | **0,13<br>[0,001; 0,262]<br>0,0478** |
| Ausschlag | 10 (11 %) | 9 (9 %) | 1,17<br>[0,498; 2,752]<br>0,7173 | 1,19<br>[0,461; 3,077]<br>0,7173 | 0,02<br>[-0,069; 0,101]<br>0,7177 |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UE nach SOC und PT** | | | | | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | **25 (27 %)** | **18 (18 %)** | **1,46 [0,857; 2,500] 0,1591** | **1,63 [0,822; 3,247] 0,1591** | **0,09 [-0,033; 0,203] 0,1584** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | **53 (57 %)** | **34 (35 %)** | **1,64 [1,188; 2,271] 0,0020** | **2,49 [1,390; 4,474] 0,0020** | **0,22 [0,085; 0,361] 0,0015** |
| Asthenie | 9 (10 %) | 12 (12 %) | 0,79 [0,349; 1,788] 0,5707 | 0,77 [0,308; 1,917] 0,5707 | -0,03 [-0,114; 0,063] 0,5694 |
| Ermüdung | 14 (15 %) | 9 (9 %) | 1,64 [0,746; 3,604] 0,2128 | 1,75 [0,719; 4,270] 0,2128 | 0,06 [-0,034; 0,151] 0,2134 |
| Fieber | 31 (33 %) | 13 (13 %) | 2,51 [1,404; 4,498] 0,0010 | 3,27 [1,582; 6,754] 0,0010 | 0,20 [0,084; 0,318] 0,0008 |
| **Untersuchungen** | **33 (35 %)** | **17 (17 %)** | **2,05 [1,226; 3,412] 0,0044** | **2,62 [1,336; 5,140] 0,0044** | **0,18 [0,059; 0,304] 0,0038** |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **20 (22 %)** | **28 (29 %)** | **0,75 [0,457; 1,239] 0,2605** | **0,68 [0,354; 1,326] 0,2605** | **-0,07 [-0,193; 0,052] 0,2577** |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 2 (2 %) | 20 (20 %) | 0,11 [0,025; 0,438] 0,0001 | 0,09 [0,019; 0,378] 0,0001 | -0,18 [-0,268; -0,098] <0,0001 |

| mITT DUO (IPI-145-07) | Behandlungsarm | | Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Duvelisib 25mg BID | Ofatumumab | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UE nach SOC und PT** | | | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm erlitten 92 Patienten (99 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Im Ofatumumab-Arm trat bei 92 Patienten (94 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (RR = 1,05; 95 %-KI [0,998; 1,113]; p = 0,0635).

Bei Patienten im Duvelisib-Arm traten im Vergleich zu Ofatumumab am häufigsten die UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (80 % vs. 44 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (73 % vs. 33 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (57 % vs. 39 %) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (57 % vs. 35 %) auf. Die Haupttreiber der SOC im Duvelisib-Arm waren die PT Infektion der oberen Atemwege (18 %), Pneumonie (18 %), Diarrhö (53 %), Neutropenie (40 %) und Fieber (33 %) (Tabelle 4-52).

#### 4.3.1.3.8.2 Time-to-Event (TTE): UE

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. UE** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 0,80 [0,594; 1,087] 0,1556 |
| Ereignisse (%) | 92 (99) | 92 (94) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,03; 18,79] | [0,03; 6,44] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,03 | 0,03 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 0,13 | 0,03 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | 0,30 [0,263; 0,526] | 0,11 [0,033; 0,263] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 1,22 | 1,05 | |
| 90. Perzentil (Monate) | 2,56 | 4,40 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

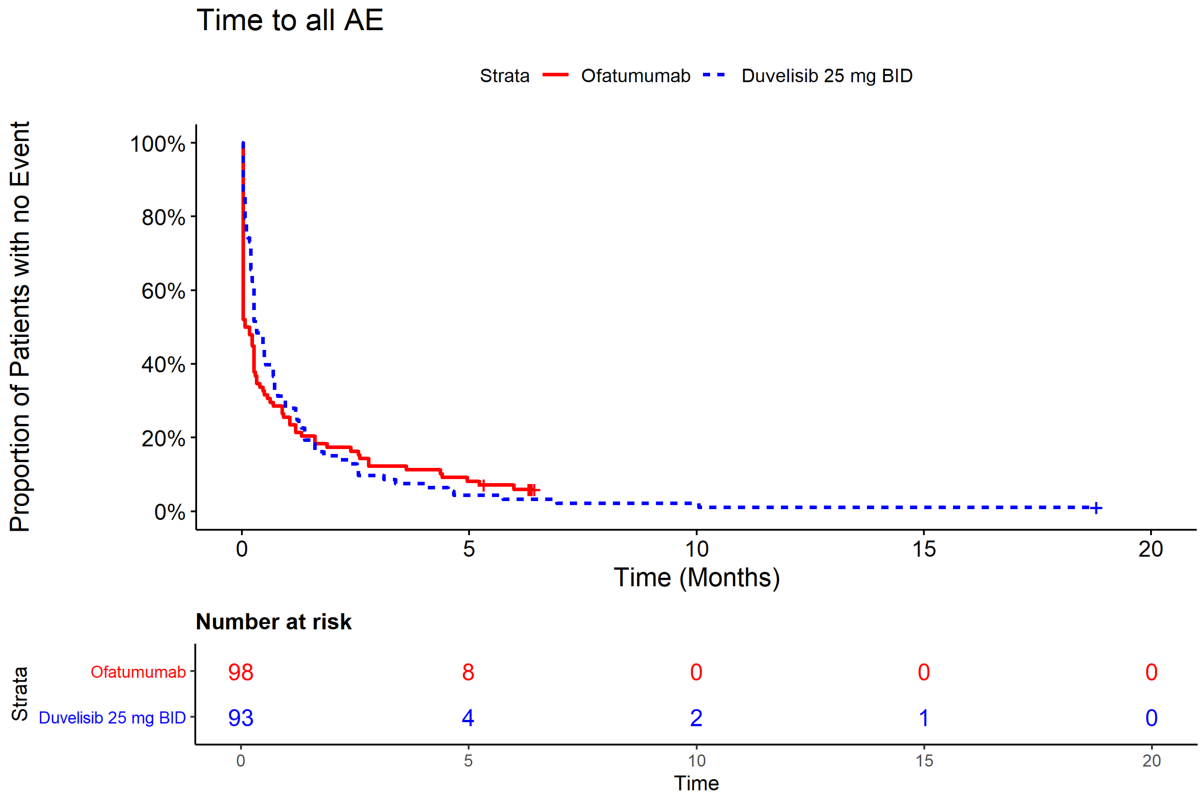



Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es zeigte sich kein Gruppenunterschied in der Zeit bis zum 1. UEs (Tabelle 4-53 und Abbildung 4-13).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID<br>vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT** | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **0,20;<br>4,99 [3,877; 7,228];<br>35,09** | **0,03;<br>NA [4,370; NA];<br>6,77** | **1,20<br>[0,793; 1,810]<br>0,3891** |
| Atemwegsinfektion | 0,20;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 4,75<br>[0,551; 40,868]<br>0,1183 |
| Bronchitis | 1,18;<br>NA [34,727; NA];<br>37,78 | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 0,60<br>[0,194; 1,848]<br>0,3677 |
| Infektion der oberen Atemwege | 0,95;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,26;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 0,97<br>[0,359; 2,606]<br>0,9469 |
| Pneumonie | 0,23;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,36;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,61<br>[0,584; 4,453]<br>0,3519 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | **0,69;<br>35,42 [NA; NA];<br>35,42** | **0,36;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,58<br>[0,167; 1,992]<br>0,3784** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | **0,07;<br>9,00 [2,595; 19,745];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [5,290; NA];<br>7,00** | **1,19<br>[0,763; 1,842]<br>0,4484** |
| Anämie | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,55<br>[0,696; 3,444]<br>0,2808 |
| Neutropenie | 0,20;<br>NA [13,832; NA];<br>37,78 | 0,23;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,26<br>[0,737; 2,155]<br>0,3978 |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID<br>vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT** | | | |
| Thrombozytopenie | 0,69;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,01<br>[0,362; 2,839]<br>0,9793 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | **0,10;<br>NA [25,331; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,25<br>[0,660; 2,355]<br>0,4958** |
| Hypokaliämie | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,07<br>[0,226; 5,079]<br>0,9309 |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | **0,20;<br>NA [28,879; NA];<br>37,75** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,57<br>[0,171; 1,927]<br>0,3629** |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | **0,03;<br>NA [26,875; NA];<br>37,75** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **0,87<br>[0,464; 1,629]<br>0,6624** |
| **Augenerkrankungen** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **3,55<br>[0,732; 17,188]<br>0,0935** |
| **Herzerkrankungen** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,30;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **1,32<br>[0,414; 4,206]<br>0,6390** |
| **Gefäßerkrankungen** | **0,10;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **0,37<br>[0,151; 0,901]<br>0,0236** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **0,36;<br>22,11 [9,199; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **1,19<br>[0,693; 2,037]<br>0,5302** |
| Dyspnoe | 1,15;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,09<br>[0,328; 3,615]<br>0,8904 |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID<br>vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT** | | | |
| Husten | 0,59;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97 | 1,21<br>[0,559; 2,611]<br>0,6297 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | **0,03;<br>3,88 [3,055; 7,852];<br>26,02** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,77** | **1,56<br>[0,986; 2,463]<br>0,0556** |
| Abdominalschmerz | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>37,75 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | NA<br>[NA; NA]<br>NA |
| Kolitis | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | NA<br>[NA; NA]<br>NA |
| Diarrhö | 0,43;<br>13,21 [9,363; 20,074];<br>35,09 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 2,16<br>[1,079; 4,315]<br>0,0261 |
| Erbrechen | 0,13;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>6,97 | 1,15<br>[0,427; 3,080]<br>0,7865 |
| Obstipation | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>37,75 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,62<br>[0,619; 4,263]<br>0,3204 |
| Übelkeit | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 2,18<br>[0,866; 5,472]<br>0,0902 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | **0,03;<br>NA [13,109; NA];<br>35,09** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,99<br>[0,563; 1,728]<br>0,9625** |
| Ausschlag | 0,30;<br>NA [NA; NA];<br>37,75 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 0,50<br>[0,165; 1,500]<br>0,2067 |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT** | | | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | **0,07;<br>NA [NA; NA];<br>37,75** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **1,14<br>[0,598; 2,165]<br>0,6945** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | **0,03;<br>9,03 [4,402; 18,136];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,77** | **1,13<br>[0,712; 1,809]<br>0,5953** |
| Asthenie | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 0,49<br>[0,179; 1,344]<br>0,1586 |
| Ermüdung | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 0,96<br>[0,378; 2,452]<br>0,9374 |
| Fieber | 0,20;<br>NA [14,653; NA];<br>37,78 | 0,10;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,64<br>[0,817; 3,284]<br>0,1607 |
| **Untersuchungen** | **0,03;<br>NA [16,526; NA];<br>36,30** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,40<br>[0,738; 2,648]<br>0,3015** |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **0,16;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **0,42<br>[0,220; 0,807]<br>0,0073** |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 0,04<br>[0,006; 0,319]<br><0,0001 |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT** | | | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich der Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-53).

Betrachtet man in Tabelle 4-54 die Ereigniszeitanalysen, zeigten sich signifikant schneller Diarrhö unter Duvelisib wohingegen Gefäßerkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion signifikant später auftraten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten dieser SOC und PT ist jedoch wegen der geringen Anzahl der Ereignisse nicht schätzbar.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots auf Ebene der SOC und PT werden in Anhang 4-G dargestellt.

#### 4.3.1.3.8.3 Gesamtrate UE nach Schweregrad

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 UEs** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,12 [0,988; 1,275] 0,0758 | 2,03 [0,920; 4,493] 0,0758 | 0,10 [-0,008; 0,200] 0,0716 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 82 (88)<br>11 (12) | 77 (79)<br>21 (21) | | | |
| **Grad 2 UEs** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,33 [1,154; 1,539] 0,0001 | 5,42 [2,244; 13,094] 0,0001 | 0,23 [0,125; 0,337] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 86 (92)<br>7 (8) | 68 (69)<br>30 (31) | | | |
| **UE ≥ Grad 3** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,57 [1,299; 1,900] <0,0001 | 5,83 [2,766; 12,278] <0,0001 | 0,32 [0,202; 0,439] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 82 (88)<br>11 (12) | 55 (56)<br>43 (44) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Patienten mit einer Duvelisib-Therapie wiesen signifikant häufiger UEs des Schweregrad ≥ 3 auf (RR = 1,57; 95 %-KI [1,299; 1,900]; p < 0,0001) (Tabelle 4-55). Betrachtet man in Tabelle 4-58 die Haupttreiber dieser UEs von Grad 3 und höher, zeigten sich bekannte Nebenwirkungen der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Pneumonien) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenien). Diese werden im Follow-up nach der Zulassung in den USA nicht vermehrt beobachtet. Bei Pneumonien mit Grad 3 oder höher wird Ärzten

empfohlen, Duvelisib bis zum Abklingen auszusetzen und mit der gleichen oder einer reduzierten Dosis wieder zu beginnen. Ärzten wird zudem empfohlen, die Neutrophilenzahl in den ersten 2 Monaten mindestens alle zwei Wochen zu überwachen und mindestens wöchentlich bei Patienten mit sehr niedriger Neutrophilenzahl (Grad 3 − 4) [14].

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Grad 1 nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 UE nach SOC und PT** | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **28 (30 %)** | **15 (15 %)** | **1,97 [1,124; 3,441] 0,0144** | **2,38 [1,176; 4,830] 0,0144** | **0,15 [0,031; 0,265] 0,0134** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems** | **13 (14 %)** | **10 (10 %)** | **1,37 [0,632; 2,971] 0,4231** | **1,43 [0,594; 3,442] 0,4231** | **0,04 [-0,055; 0,130] 0,4239** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen** | **19 (20 %)** | **12 (12 %)** | **1,67 [0,858; 3,243] 0,1252** | **1,84 [0,838; 4,041] 0,1252** | **0,08 [-0,023; 0,186] 0,1249** |
| **Erkrankungen des Nerven-systems** | **18 (19 %)** | **15 (15 %)** | **1,26 [0,678; 2,359] 0,4594** | **1,33 [0,625; 2,820] 0,4594** | **0,04 [-0,067; 0,148] 0,4599** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **31 (33 %)** | **20 (20 %)** | **1,63 [1,005; 2,654] 0,0436** | **1,95 [1,014; 3,749] 0,0436** | **0,13 [0,005; 0,254] 0,0422** |
| Husten | 18 (19 %) | 10 (10 %) | 1,90 [0,924; 3,893] 0,0739 | 2,11 [0,919; 4,854] 0,0739 | 0,09 [-0,009; 0,192] 0,0735 |
| **Erkrankungen des Gastrointesti-naltrakts** | **52 (56 %)** | **25 (26 %)** | **2,19 [1,494; 3,216] <0,0001** | **3,70 [2,009; 6,826] <0,0001** | **0,30 [0,171; 0,437] <0,0001** |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 UE nach SOC und PT** | | | | | |
| Diarrhö | 33 (35 %) | 9 (9 %) | 3,86<br>[1,957; 7,629]<br><0,0001 | 5,44<br>[2,428; 12,183]<br><0,0001 | 0,26<br>[0,150; 0,376]<br><0,0001 |
| Erbrechen | 10 (11 %) | 6 (6 %) | 1,76<br>[0,665; 4,640]<br>0,2483 | 1,85<br>[0,643; 5,304]<br>0,2483 | 0,05<br>[-0,033; 0,125]<br>0,2497 |
| Obstipation | 11 (12 %) | 4 (4 %) | 2,90<br>[0,956; 8,781]<br>0,0467 | 3,15<br>[0,967; 10,281]<br>0,0467 | 0,08<br>[0,001; 0,154]<br>0,0470 |
| Übelkeit | 14 (15 %) | 5 (5 %) | 2,95<br>[1,106; 7,869]<br>0,0216 | 3,30<br>[1,137; 9,555]<br>0,0216 | 0,10<br>[0,015; 0,184]<br>0,0213 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes** | **29 (31 %)** | **15 (15 %)** | **2,04<br>[1,170; 3,549]<br>0,0092** | **2,51<br>[1,241; 5,067]<br>0,0092** | **0,16<br>[0,041; 0,277]<br>0,0084** |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochener-krankungen** | **18 (19 %)** | **15 (15 %)** | **1,26<br>[0,678; 2,359]<br>0,4594** | **1,33<br>[0,625; 2,820]<br>0,4594** | **0,04<br>[-0,067; 0,148]<br>0,4599** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich-ungsort** | **38 (41 %)** | **27 (28 %)** | **1,48<br>[0,991; 2,220]<br>0,0523** | **1,82<br>[0,991; 3,331]<br>0,0523** | **0,13<br>[-0,000; 0,267]<br>0,0506** |
| Fieber | 24 (26 %) | 9 (9 %) | 2,81<br>[1,379; 5,725]<br>0,0024 | 3,44<br>[1,503; 7,873]<br>0,0024 | 0,17<br>[0,061; 0,272]<br>0,0021 |
| **Untersuchun-gen** | **20 (22 %)** | **10 (10 %)** | **2,11<br>[1,042; 4,261]<br>0,0319** | **2,41<br>[1,062; 5,474]<br>0,0319** | **0,11<br>[0,010; 0,216]<br>0,0312** |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 UE nach SOC und PT** | | | | | |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **12 (13 %)** | **11 (11 %)** | **1,15 [0,534; 2,476] 0,7216** | **1,17 [0,490; 2,803] 0,7216** | **0,02 [-0,076; 0,109] 0,7219** |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Grad 2 nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 2 UE nach SOC und PT** | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **56 (60 %)** | **28 (29 %)** | **2,11 [1,479; 3,003] <0,0001** | **3,78 [2,069; 6,920] <0,0001** | **0,32 [0,183; 0,450] <0,0001** |
| Bronchitis | 11 (12 %) | 7 (7 %) | 1,66 [0,670; 4,090] 0,2680 | 1,74 [0,646; 4,710] 0,2680 | 0,05 [-0,036; 0,130] 0,2692 |
| Infektion der oberen Atemwege | 13 (14 %) | 4 (4 %) | 3,42 [1,158; 10,127] 0,0164 | 3,82 [1,198; 12,177] 0,0164 | 0,10 [0,018; 0,180] 0,0161 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems** | **25 (27 %)** | **14 (14 %)** | **1,88 [1,044; 3,393] 0,0309** | **2,21 [1,065; 4,569] 0,0309** | **0,13 [0,012; 0,240] 0,0299** |
| Anämie | 13 (14 %) | 7 (7 %) | 1,96 [0,817; 4,690] 0,1230 | 2,11 [0,803; 5,554] 0,1230 | 0,07 [-0,019; 0,155] 0,1235 |
| Neutropenie | 10 (11 %) | 7 (7 %) | 1,51 [0,598; 3,790] 0,3812 | 1,57 [0,570; 4,303] 0,3812 | 0,04 [-0,045; 0,117] 0,3825 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen** | **15 (16 %)** | **8 (8 %)** | **1,98 [0,879; 4,441] 0,0909** | **2,16 [0,871; 5,375] 0,0909** | **0,08 [-0,013; 0,172] 0,0909** |
| **Gefäßerkran-kungen** | **14 (15 %)** | **10 (10 %)** | **1,48 [0,690; 3,155] 0,3122** | **1,56 [0,656; 3,709] 0,3122** | **0,05 [-0,046; 0,143] 0,3130** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **23 (25 %)** | **12 (12 %)** | **2,02 [1,067; 3,821] 0,0258** | **2,35 [1,095; 5,065] 0,0258** | **0,12 [0,016; 0,234] 0,0249** |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 2 UE nach SOC und PT** | | | | | |
| Husten | 12 (13 %) | 4 (4 %) | 3,16<br>[1,057; 9,454]<br>0,0278 | 3,48<br>[1,081; 11,217]<br>0,0278 | 0,09<br>[0,010; 0,167]<br>0,0278 |
| **Erkrankungen des Gastrointes-tinaltrakts** | **35 (38 %)** | **18 (18 %)** | **2,05<br>[1,252; 3,353]<br>0,0030** | **2,68<br>[1,384; 5,196]<br>0,0030** | **0,19<br>[0,068; 0,317]<br>0,0025** |
| Diarrhö | 23 (25 %) | 3 (3 %) | 8,08<br>[2,509; 26,009]<br><0,0001 | 10,40<br>[3,005; 36,031]<br><0,0001 | 0,22<br>[0,123; 0,311]<br><0,0001 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-gewebes** | **10 (11 %)** | **14 (14 %)** | **0,75<br>[0,352; 1,610]<br>0,4615** | **0,72<br>[0,304; 1,719]<br>0,4615** | **-0,04<br>[-0,129; 0,058]<br>0,4595** |
| **Skelettmusku-latur-, Bindegewebs- und Knochener-krankungen** | **11 (12 %)** | **4 (4 %)** | **2,90<br>[0,956; 8,781]<br>0,0467** | **3,15<br>[0,967; 10,281]<br>0,0467** | **0,08<br>[0,001; 0,154]<br>0,0470** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich-ungsort** | **29 (31 %)** | **12 (12 %)** | **2,55<br>[1,384; 4,687]<br>0,0014** | **3,25<br>[1,539; 6,851]<br>0,0014** | **0,19<br>[0,075; 0,304]<br>0,0012** |
| Fieber | 10 (11 %) | 3 (3 %) | 3,51<br>[0,998; 12,366]<br>0,0349 | 3,82<br>[1,016; 14,331]<br>0,0349 | 0,08<br>[0,005; 0,149]<br>0,0353 |
| **Untersuchun-gen** | **17 (18 %)** | **7 (7 %)** | **2,56<br>[1,112; 5,888]<br>0,0203** | **2,91<br>[1,146; 7,380]<br>0,0203** | **0,11<br>[0,018; 0,205]<br>0,0198** |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 2 UE nach SOC und PT** | | | | | |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplika-tionen** | **9 (10 %)** | **12 (12 %)** | **0,79 [0,349; 1,788] 0,5707** | **0,77 [0,308; 1,917] 0,5707** | **-0,03 [-0,114; 0,063] 0,5694** |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3 nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UE ≥ Grad 3 nach SOC und PT** | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **33 (35 %)** | **14 (14 %)** | **2,48 [1,423; 4,336] 0,0007** | **3,30 [1,626; 6,695] 0,0007** | **0,21 [0,093; 0,331] 0,0005** |
| Pneumonie | 12 (13 %) | 2 (2 %) | 6,32 [1,454; 27,493] 0,0040 | 7,11 [1,546; 32,705] 0,0040 | 0,11 [0,035; 0,182] 0,0038 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | **2 (2%)** | **5 (5%)** | **0,42 [0,084; 2,119] 0,2779** | **0,41 [0,077; 2,161] 0,2779** | **-0,03 [-0,082; 0,023] 0,2715** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems** | **43 (46 %)** | **30 (31 %)** | **1,51 [1,043; 2,187] 0,0263** | **1,95 [1,078; 3,524] 0,0263** | **0,16 [0,020; 0,293] 0,0247** |
| Anämie | 9 (10%) | 4 (4%) | 2,37 [0,756; 7,437] 0,1248 | 2,52 [0,748; 8,477] 0,1248 | 0,06 [-0,016; 0,128] 0,1263 |
| Febrile Neutropenie | 6 (6%) | 3 (3%) | 2.11 [0.543; 8.183] 0.2690 | 2.18 [0.530; 9.000] 0.2690 | 0.03 [-0.027; 0.094] 0.2718 |
| Neutropenie | 35 (38 %) | 21 (21 %) | 1,76 [1,108; 2,784] 0,0139 | 2,21 [1,167; 4,194] 0,0139 | 0,16 [0,034; 0,290] 0,0128 |
| Thrombozyto-penie | 8 (9 %) | 3 (3 %) | 2,81 [0,769; 10,272] 0,1004 | 2,98 [0,766; 11,598] 0,1004 | 0,06 [-0,011; 0,122] 0,1020 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen** | **12 (13 %)** | **6 (6 %)** | **2,11 [0,825; 5,384] 0,1089** | **2,27 [0,815; 6,328] 0,1089** | **0,07 [-0,015; 0,151] 0,1095** |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UE ≥ Grad 3 nach SOC und PT** | | | | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | **6 (6 %)** | **3 (3 %)** | **2,11 [0,543; 8,183] 0,2690** | **2,18 [0,530; 9,000] 0,2690** | **0,03 [-0,027; 0,094] 0,2718** |
| **Herzerkrankungen** | **5 (5 %)** | **2 (2 %)** | **2,63 [0,524; 13,247] 0,2201** | **2,73 [0,516; 14,417] 0,2201** | **0,03 [-0,020; 0,087] 0,2236** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **9 (10 %)** | **3 (3 %)** | **3,16 [0,883; 11,319] 0,0596** | **3,39 [0,889; 12,947] 0,0596** | **0,07 [-0,003; 0,135] 0,0605** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | **29 (31 %)** | **3 (3 %)** | **10,19 [3,211; 32,310] <0,0001** | **14,35 [4,193; 49,101] <0,0001** | **0,28 [0,181; 0,381] <0,0001** |
| Kolitis | 9 (10%) | 0 (0%) | 20,01 [1,181; 339,012] 0,0026 | 22,15 [1,270; 386,206] 0,0026 | 0,10 [0,037; 0,157] 0,0016 |
| Diarrhö | 15 (16%) | 1 (1%) | 15,81 [2,130; 117,293] 0,0002 | 18,65 [2,411; 144,333] 0,0002 | 0,15 [0,074; 0,228] 0,0001 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | **8 (9 %)** | **3 (3 %)** | **2,81 [0,769; 10,272] 0,1004** | **2,98 [0,766; 11,598] 0,1004** | **0,06 [-0,011; 0,122] 0,1020** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | **7 (8 %)** | **7 (7 %)** | **1,05 [0,384; 2,889] 0,9189** | **1,06 [0,356; 3,142] 0,9189** | **0,00 [-0,070; 0,078] 0,9190** |
| **Untersuchungen** | **12 (13 %)** | **5 (5 %)** | **2,53 [0,927; 6,902] 0,0584** | **2,76 [0,931; 8,155] 0,0584** | **0,08 [-0,003; 0,159] 0,0587** |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **UE ≥ Grad 3 nach SOC und PT** | | | | | |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **5 (5 %)** | **6 (6 %)** | **0,88 [0,277; 2,780] 0,8249** | **0,87 [0,257; 2,958] 0,8249** | **-0,01 [-0,073; 0,059] 0,8246** |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 0 (0 %) | 5 (5 %) | 0,10 [0,005; 1,708] 0,0444 | 0,09 [0,005; 1,667] 0,0444 | -0,05 [-0,095; -0,007] 0,0217 |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

#### 4.3.1.3.8.4 TTE: UE nach Schweregrad

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. UE Grad 1** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| Ereignisse (%) | 82 (88) | 77 (79) | 1,06<br>[0,763; 1,459]<br>0,7455 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,03; 25,66] | [0,03; 6,60] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,07 | 0,03 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 0,20 | 0,10 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 0,79<br>[0,493; 1,347] | 0,85<br>[0,329; 1,446] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 2,53 | 4,34 | |
| 90. Perzentil (Monate) | 14,75 | NA | |
| **Zeit bis zum 1. UE Grad 2** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 0,86<br>[0,608; 1,208]<br>0,3777 |
| Ereignisse (%) | 86 (92) | 68 (69) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,03; 21,26] | [0,03; 6,74] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,26 | 0,03 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 0,69 | 0,03 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 2,53<br>[1,380; 3,417] | 1,22<br>[0,723; 2,464] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 4,86 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | 7,92 | NA | |
| **Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,10<br>[0,761; 1,602]<br>0,6031 |
| Ereignisse (%) | 82 (88) | 55 (56) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,07; 33,08] | [0,03; 6,54] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,26 | 0,07 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 0,95 | 0,49 | |

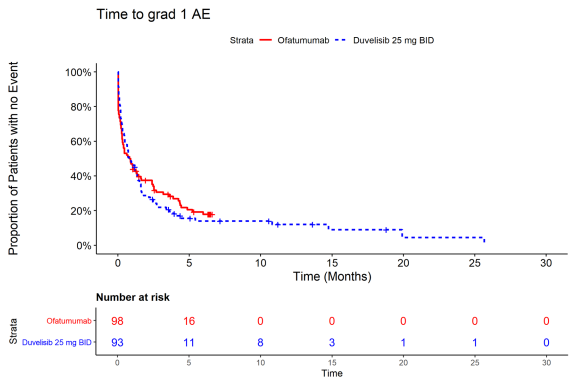
| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 3,48<br>[1,873; 4,435] | 4,37<br>[1,938; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 10,22 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | 21,91 | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

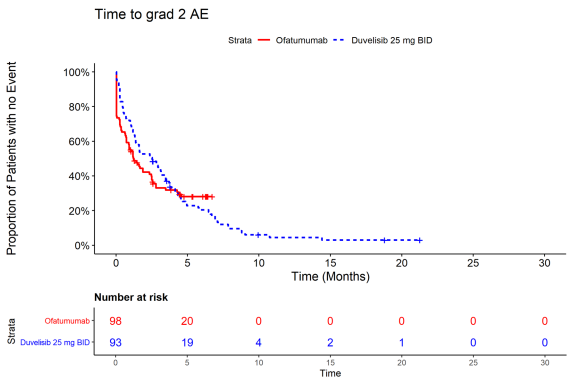
BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

**Grad 1**




**Grad 2**




**≥ Grad 3**

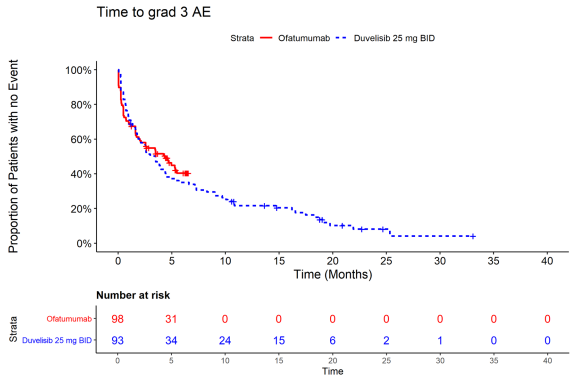



Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die auf binärer Ebene beobachteten Effekte zeigten sich nicht in den Ereigniszeitanalysen der UEs gemäß Schweregrad. Es besteht kein Behandlungsunterschied (Tabelle 4-59 und Abbildung 4-14). Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts des Grad ≥ 3 traten signifikant früher auf (Tabelle 4-62). Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts des Grad ≥ 3 ist jedoch wegen der geringen Anzahl der Ereignisse nicht schätzbar (Tabelle 4-62).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots auf Ebene der SOC und PT werden in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis Grad 1 nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE Grad 1 nach SOC und PT** | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **0,69;<br>NA [22,702; NA];<br>35,09** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,12<br>[0,555; 2,259]<br>0,7528** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | **0,20;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,37<br>[0,591; 3,162]<br>0,4641** |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | **0,10;<br>NA [25,331; NA];<br>37,78** | **0,23;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,82<br>[0,353; 1,920]<br>0,6514** |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | **0,03;<br>NA [26,875; NA];<br>37,75** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **1,01<br>[0,497; 2,065]<br>0,9722** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **0,59;<br>NA [19,778; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **1,09<br>[0,591; 1,994]<br>0,7920** |
| Husten | 0,59;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97 | 0,97<br>[0,412; 2,271]<br>0,9398 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | **0,03;<br>9,36 [3,877; 19,910];<br>26,02** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **1,71<br>[1,028; 2,837]<br>0,0368** |
| Diarrhö | 0,43;<br>20,53 [18,628; NA];<br>35,09 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,84<br>[0,814; 4,168]<br>0,1370 |
| Erbrechen | 0,13;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,49;<br>NA [NA; NA];<br>6,97 | 1,00<br>[0,334; 3,018]<br>0,9942 |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE Grad 1 nach SOC und PT** | | | |
| Obstipation | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>37,75 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 2,16<br>[0,640; 7,268]<br>0,2048 |
| Übelkeit | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,13;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 2,87<br>[1,005; 8,201]<br>0,0396 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | **0,03;<br>NA [22,768; NA];<br>35,09** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,45<br>[0,748; 2,815]<br>0,2687** |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | **0,07;<br>NA [26,875; NA];<br>37,75** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **0,88<br>[0,414; 1,850]<br>0,7274** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | **0,03;<br>25,33 [11,532; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,04<br>[0,610; 1,763]<br>0,8920** |
| Fieber | 0,20;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,10;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,91<br>[0,848; 4,313]<br>0,1119 |
| **Untersuchungen** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>36,30** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,39<br>[0,610; 3,155]<br>0,4334** |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **0,16;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **0,79<br>[0,324; 1,929]<br>0,6049** |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE Grad 1 nach SOC und PT** | | | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis Grad 2 nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC und PT** | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **0,20;<br>10,28 [6,472; 13,503];<br>37,75** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,77** | **1,11<br>[0,666; 1,841]<br>0,6945** |
| Bronchitis | 1,18;<br>NA [34,727; NA];<br>37,78 | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 0,56<br>[0,163; 1,947]<br>0,3583 |
| Infektion der oberen Atemwege | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,65<br>[0,477; 5,676]<br>0,4255 |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,30<br>[0,647; 2,613]<br>0,4600** |
| Anämie | 0,26;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,26<br>[0,477; 3,333]<br>0,6394 |
| Neutropenie | 0,26;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,69;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,12<br>[0,398; 3,173]<br>0,8250 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,30<br>[0,514; 3,269]<br>0,5820** |
| **Gefäßerkrankungen** | **0,10;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **0,52<br>[0,188; 1,458]<br>0,2091** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **0,36;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **1,16<br>[0,524; 2,585]<br>0,7084** |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| Husten | 0,92;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>6,97 | 1,30<br>[0,349; 4,870]<br>0,6926 |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | **0,20;<br>30,52 [14,423; NA];<br>37,78** | **0,07;<br>NA [NA; NA];<br>6,77** | **1,06<br>[0,557; 2,009]<br>0,8643** |
| Diarrhö | 0,49;<br>NA [30,522; NA];<br>37,78 | 0,23;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 3,69<br>[1,009; 13,467]<br>0,0349 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | **0,46;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,49<br>[0,203; 1,171]<br>0,1009** |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | **0,07;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **2,54<br>[0,773; 8,373]<br>0,1121** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | **0,03;<br>NA [14,653; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **1,47<br>[0,701; 3,097]<br>0,3044** |
| Fieber | 0,69;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,10;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,62<br>[0,384; 6,848]<br>0,5062 |
| **Untersuchungen** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>37,75** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,57<br>[0,603; 4,102]<br>0,3511** |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **0,23;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,39<br>[0,137; 1,123]<br>0,0711** |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis ≥ Grad 3 nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 nach SOC und PT** | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **0,49;<br>25,59 [19,121; NA];<br>37,78** | **0,23;<br>NA [NA; NA];<br>6,77** | **1,42<br>[0,713; 2,832]<br>0,3151** |
| Pneumonie | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 3,47<br>[0,705; 17,047]<br>0,1045 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | **0,69;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,36;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,24<br>[0,028; 2,108]<br>0,1654** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | **0,07;<br>19,75 [9,002; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,18<br>[0,720; 1,936]<br>0,5108** |
| Anämie | 0,07;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 2,22<br>[0,672; 7,339]<br>0,1802 |
| Febrile Neutropenie | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,79<br>[0,419; 7,624]<br>0,4261 |
| Neutropenie | 0,23;<br>NA [14,719; NA];<br>37,78 | 0,23;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,37<br>[0,771; 2,418]<br>0,2839 |
| Thrombozytopenie | 0,69;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,08<br>[0,213; 5,457]<br>0,9279 |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,51<br>[0,526; 4,319]<br>0,4426** |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | **1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,49;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,13<br>[0,227; 5,675]<br>0,8774** |
| **Herzerkrankungen** | **1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,30;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **0,81<br>[0,115; 5,786]<br>0,8372** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,89;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,72<br>[0,391; 7,599]<br>0,4670** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | **0,95;<br>35,25 [26,119; NA];<br>37,78** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **3,54<br>[0,991; 12,637]<br>0,0387** |
| Kolitis | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | NA<br>[NA; NA]<br>NA |
| Diarrhö | 0,95;<br>NA [35,253; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 4,55<br>[0,525; 39,440]<br>0,1335 |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | **1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,25<br>[0,271; 5,717]<br>0,7770** |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | **0,07;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,38<br>[0,096; 1,513]<br>0,1561** |
| **Untersuchungen** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>37,75** | **0,30;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **1,68<br>[0,540; 5,192]<br>0,3664** |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **1,02;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,64<br>[0,178; 2,275]<br>0,4831** |

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID<br>vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,03;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | NA<br>[NA; NA]<br>NA |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

#### 4.3.1.3.8.5 AESI

##### 4.3.1.3.8.5.1 Gesamtrate AESI

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **AESI** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,32 [1,158; 1,515] <0,0001 | 7,04 [2,585; 19,175] <0,0001 | 0,23 [0,131; 0,332] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 88 (95)<br>5 (5) | 70 (71)<br>28 (29) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,02 [0,730; 1,428] 0,9030 |
| Ereignisse (%) | 88 (95) | 70 (71) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,20; 35,09] | [0,03; 6,54] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,26 | 0,07 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 0,72 | 0,62 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | 1,91 [1,248; 3,187] | 2,40 [1,248; 2,793] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 4,93 | 5,98 | |
| 90. Perzentil (Monate) | 10,05 | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat im Duvelisib-Arm bei 88 Patienten (95 %) mindestens ein AESI auf. Im Ofatumumab-Arm erlitten 70 Patienten (71 %) mindestens ein AESI. Das Risiko ein AESI zu erleiden war somit im Ofatumumab-Arm signifikant geringer (RR = 1,32; 95 %-KI [1,158; 1,515]; p < 0,0001) (Tabelle 4-63). Bezogen auf die mediane Zeit bis zum 1. AESIs zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,02; 95 %-KI [0,730; 1,428]; p = 0,9030) (Tabelle 4-64 und Abbildung 4-15).

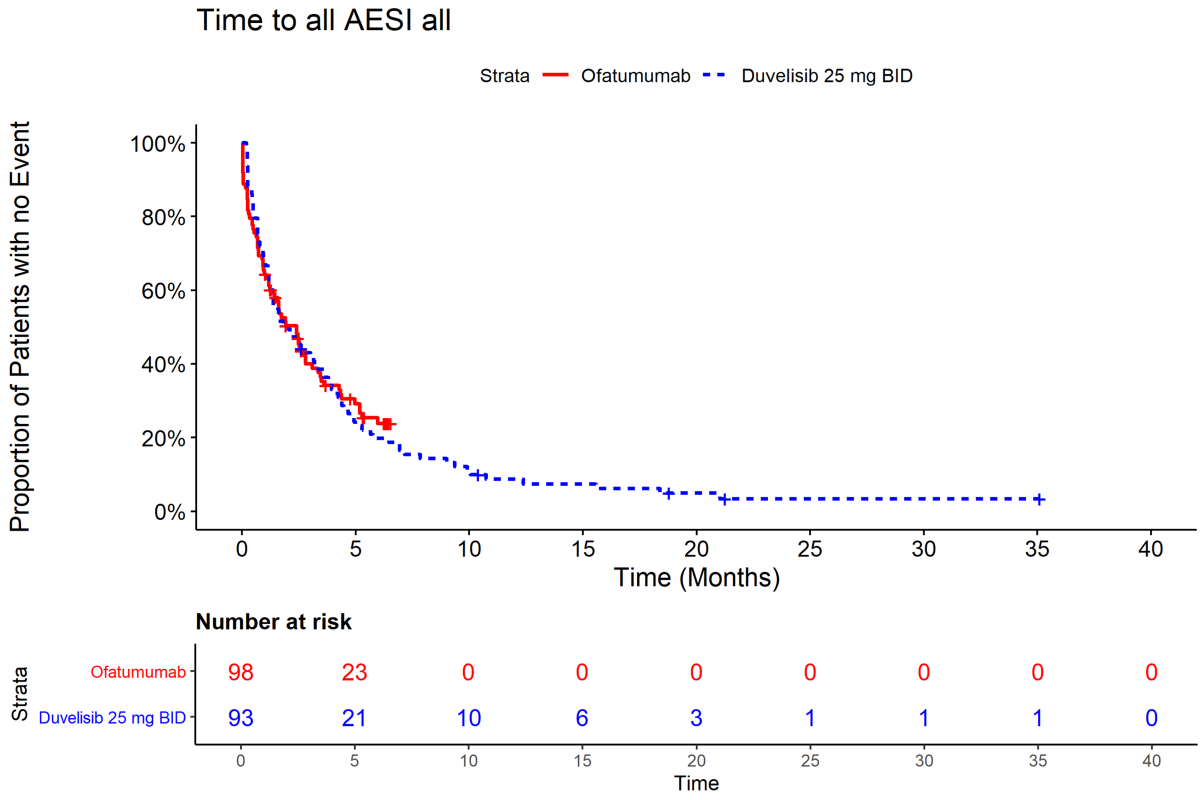



Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.5.2 AESI nach Schweregrad

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 AESIs** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 2,01 [1,443; 2,788] <0,0001 | 3,75 [2,059; 6,830] <0,0001 | 0,32 [0,184; 0,452] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 59 (63)<br>34 (37) | 31 (32)<br>67 (68) | | | |
| **Grad 2 AESIs** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,69 [1,325; 2,146] <0,0001 | 4,04 [2,155; 7,565] <0,0001 | 0,32 [0,185; 0,445] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 72 (77)<br>21 (23) | 45 (46)<br>53 (54) | | | |
| **AESI ≥ Grad 3** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,98 [1,448; 2,707] <0,0001 | 3,94 [2,159; 7,186] <0,0001 | 0,33 [0,196; 0,464] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 62 (67)<br>31 (33) | 33 (34)<br>65 (66) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 1** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,54<br>[0,968; 2,461]<br>0,0663 |
| Ereignisse (%) | 59 (63) | 31 (32) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,20; 35,09] | [0,03; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,92 | 0,46 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 2,33 | 4,34 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 5,65 [4,402; 10,678] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 22,70 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,03<br>[0,686; 1,558]<br>0,8731 |
| Ereignisse (%) | 72 (77) | 45 (46) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,20; 37,75] | [0,03; 6,74] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,89 | 0,26 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 1,64 | 1,41 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 4,44 [3,483; 6,932] | 5,85 [3,088; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 12,39 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,35 [0,848; 2,137] 0,2062 |
| Ereignisse (%) | 62 (67) | 33 (34) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,23; 37,78] | [0,23; 6,77] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,72 | 0,92 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 2,56 | 2,56 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | 7,29 [4,008; 10,053] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

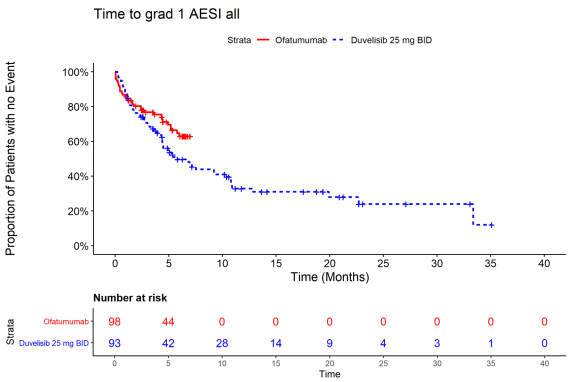
[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

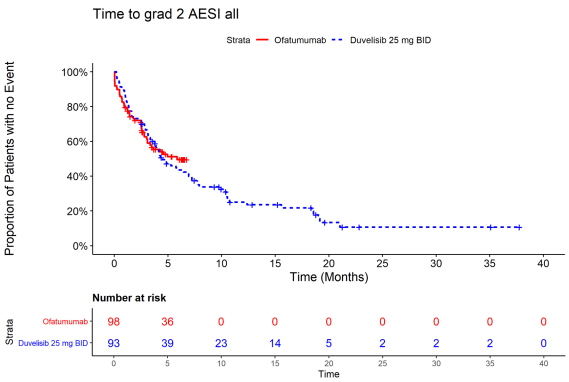
Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm trat bei 63 %, 77 % und 67 % der Patienten ein AESI von Grad 1, Grad 2 oder ≥ 3 auf. Im Ofatumumab-Arm erlitten 32 %, 46 % und 34 % der Patienten ein AESI von Grad 1, Grad 2 oder ≥ 3. Das Risiko ein AESI zu erleiden war somit im Ofatumumab-Arm signifikant geringer (Tabelle 4-65). Bezogen auf die mediane Zeit bis zum 1. AESIs der verschiedenen Schweregrade zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-16).

**Grad 1**




**Grad 2**




**≥ Grad 3**

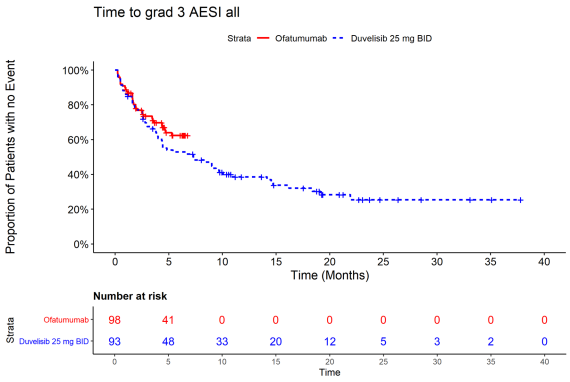



Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.5.3 Schwerwiegende AESI

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07) DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Schwerwiegende AESI** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 3,05 [1,969; 4,725] < 0,0001 | 6,02 [3,144; 11,521] < 0,0001 | 0,40 [0,271; 0,524] < 0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 55 (59)<br>38 (41) | 19 (19)<br>79 (81) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)<br>DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,90<br>[1,076; 3,352]<br>0,0245 |
| Ereignisse (%) | 55 (59) | 19 (19) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,23; 37,78] | [0,23; 6,77] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 1,71 | 1,91 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 3,84 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 9,82 [6,407; 18,431] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm trat bei 55 Patienten (59 %) und im Ofatumumab-Arm bei 19 Patienten (19 %) ein schwerwiegendes AESI auf (RR = 3,05; 95 %-KI [1,969; 4,725]; p < 0,0001) (Tabelle 4-67). Die mediane Zeit bis zum 1. schwerwiegenden Ereignis lag im Duvelisib-Arm bei 9,82 Monaten (95 %-KI [6,407; 18,431]) (Tabelle 4-68). Im Ofatumumab-Arm konnte der Median noch nicht abgeschätzt werden. Es zeigte sich somit ein Effekt zuungunsten von Duvelisib (HR = 1,90; 95 %-KI [1,076; 3,352]; p = 0,0245) (Tabelle 4-68). Die Ergebnisse sind im nachfolgenden Kaplan-Meier-Plot dargestellt (Abbildung 4-17).

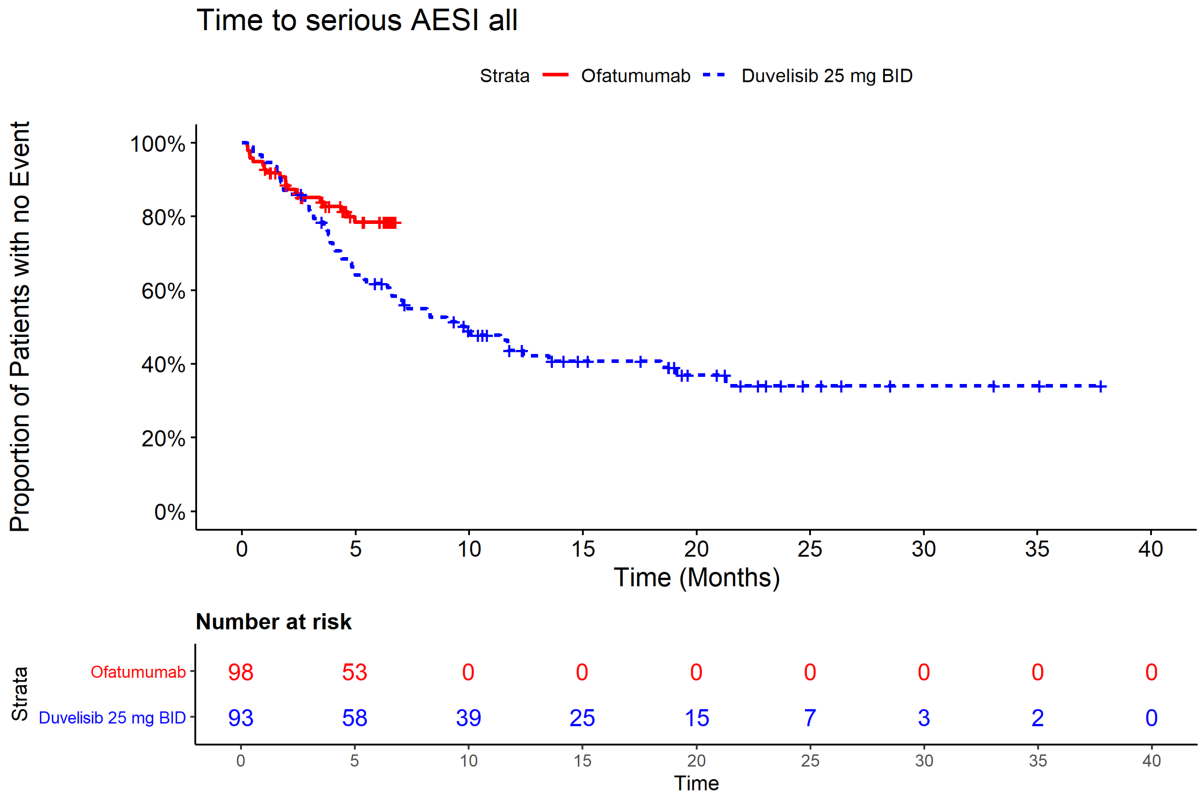



Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.5.4 Diarrhö/Kolitis

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **AESI Diarrhö/Kolitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 4,38 [2,564; 7,473] <0,0001 | 9,05 [4,432; 18,495] <0,0001 | 0,45 [0,327; 0,569] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 54 (58)<br>39 (42) | 13 (13)<br>85 (87) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 2,27 [1,169; 4,404] 0,0129 |
| Ereignisse (%) | 54 (58) | 13 (13) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,43; 35,09] | [0,03; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 1,58 | 2,56 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 4,40 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | 12,39 [8,706; 18,563] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 33,38 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war das Risiko einer Diarrhö/Kolitis für Patienten unter Duvelisib signifikant höher als für Patienten unter Ofatumumab (4,38; 95 %-KI [2,564; 7,473]; p < 0,0001) (Tabelle 4-69). Auch hinsichtlich der Zeit bis zum Erleiden einer Diarrhö/Kolitis zeigte sich ein Effekt zuungunsten von Duvelisib (HR = 2,27; 95 %-KI [1,169; 4,404]; p = 0,0129) (Tabelle 4-70). Der Median wurde im Ofatumumab-Arm noch nicht erreicht. Grad 1 Diarrhö/Kolitis war häufiger als Schweregrad 2 oder ≥ 3 und hinsichtlich der Schweregradausbildung (Grad 1 bis ≥ 3) zeigt sich jeweils ein Vorteil für Ofatumumab

(Tabelle 4-71). Unter Duvelisib erlitten die Patienten signifikant schneller eine Diarrhö/Kolitis vom Schweregrad 2 (HR = 3,69; 95 %-KI [1,009; 13,467]; p = 0,0349) (Tabelle 4-72).

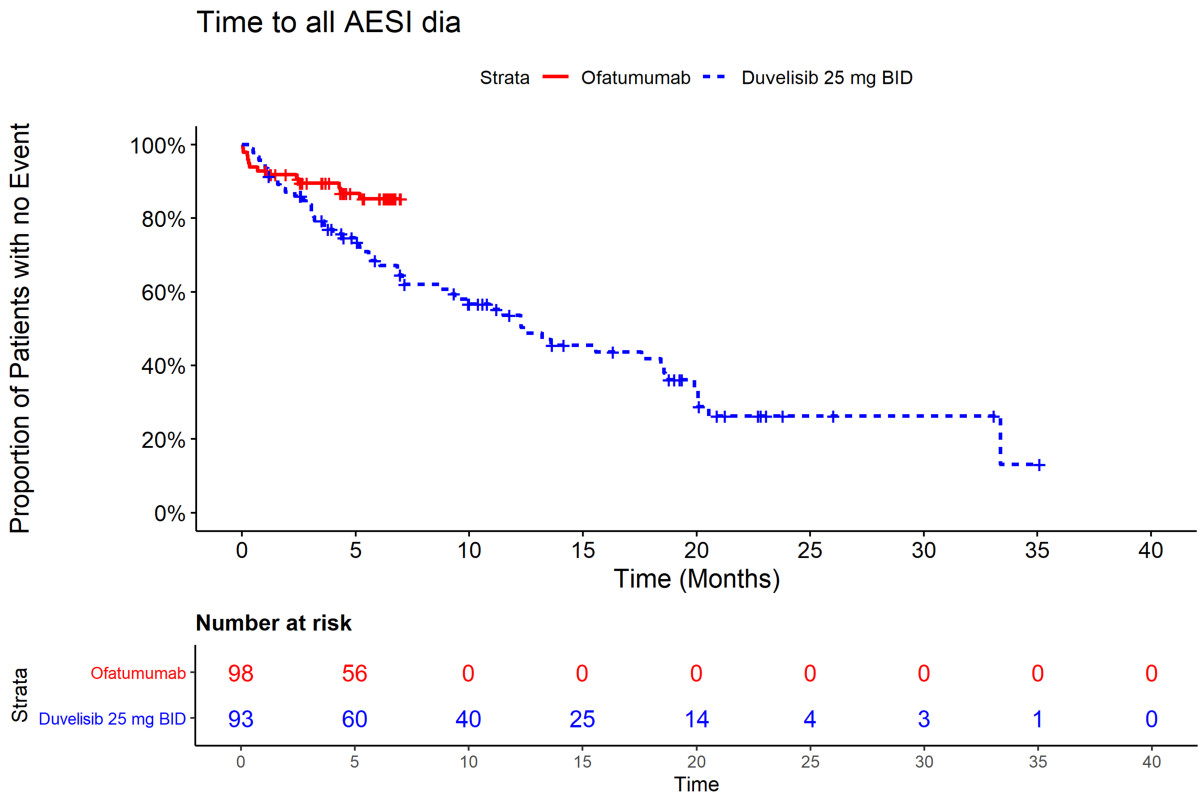



Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Diarrhö/Kolitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 AESI Diarrhö/Kolitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 3,98 [2,021; 7,840] <0,0001 | 5,70 [2,548; 12,747] <0,0001 | 0,27 [0,160; 0,387] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 34 (37)<br>59 (63) | 9 (9)<br>89 (91) | | | |
| **Grad 2 AESI Diarrhö/Kolitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 9,13 [2,860; 29,159] <0,0001 | 12,29 [3,573; 42,266] <0,0001 | 0,25 [0,152; 0,346] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 26 (28)<br>67 (72) | 3 (3)<br>95 (97) | | | |
| **AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 11,59 [2,803; 47,929] <0,0001 | 14,87 [3,387; 65,317] <0,0001 | 0,22 [0,125; 0,307] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 22 (24)<br>71 (76) | 2 (2)<br>96 (98) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Diarrhö/Kolitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 1 Diarrhö/Kolitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,94 [0,863; 4,349] 0,1030 |
| Ereignisse (%) | 34 (37) | 9 (9) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,43; 35,09] | [0,03; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 3,19 | 5,19 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 7,16 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | 20,07 [13,602; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 33,38 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Diarrhö/Kolitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 3,69 [1,009; 13,467] 0,0349 |
| Ereignisse (%) | 26 (28) | 3 (3) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,49; 37,78] | [0,23; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 3,71 | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | 13,08 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [19,023; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | |

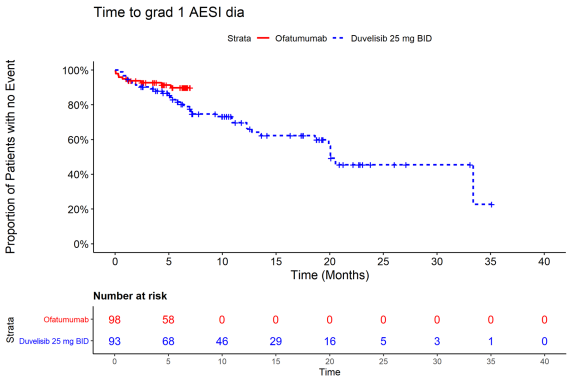
| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| Ereignisse (%) | 22 (24) | 2 (2) | 4,04<br>[0,866; 18,886]<br>0,0563 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,95; 37,78] | [0,26; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 5,59 | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | 16,20 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 35,25 [26,119; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

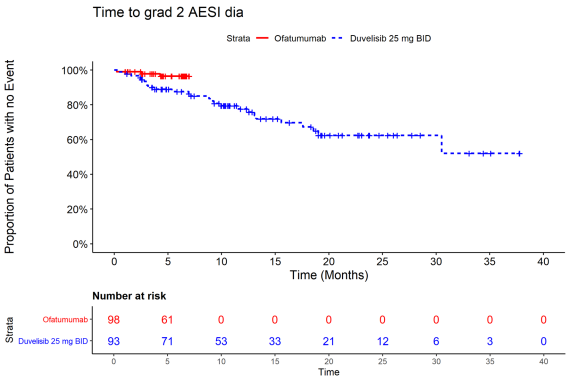
BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

**Grad 1**




**Grad 2**




**≥ Grad 3**

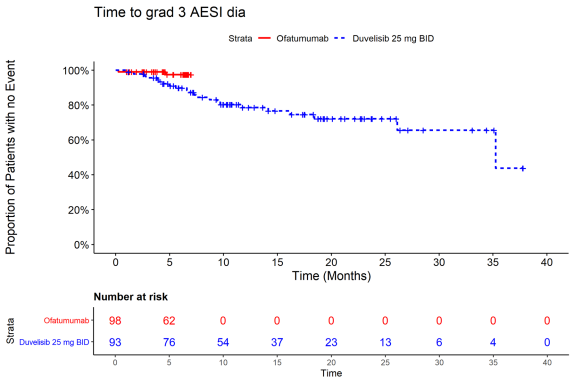



Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Diarrhö/Kolitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07) DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Schwerwiegende AESI Diarrhö / Kolitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 10,01 [2,398; 41,795] < 0,0001 | 12,32 [2,782; 54,588] < 0,0001 | 0,18 [0,097; 0,270] < 0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 19 (20)<br>74 (80) | 2 (2)<br>96 (98) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Diarrhö/Kolitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)<br>DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö/Kolitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 3,59<br>[0,753; 17,088]<br>0,0887 |
| Ereignisse (%) | 19 (20) | 2 (2) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,78] | [0,26; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 6,60 | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | 26,12 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [26,119; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm trat bei 19 Patienten (20 %) ein schwerwiegendes AESI Diarrhö / Kolitis auf. Im Ofatumumab-Arm gab es nur bei 2 Patienten (2 %) ein schwerwiegendes AESI Diarrhö / Kolitis (RR = 10,01, 95 %-KI [2,398; 41,795]; p < 0,0001) (Tabelle 4-73). Hinsichtlich der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö / Kolitis zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-74). Der Median konnte in beiden Armen noch nicht abgeschätzt werden. Die Ergebnisse sind im nachfolgenden Kaplan-Meier-Plot dargestellt (Abbildung 4-20).

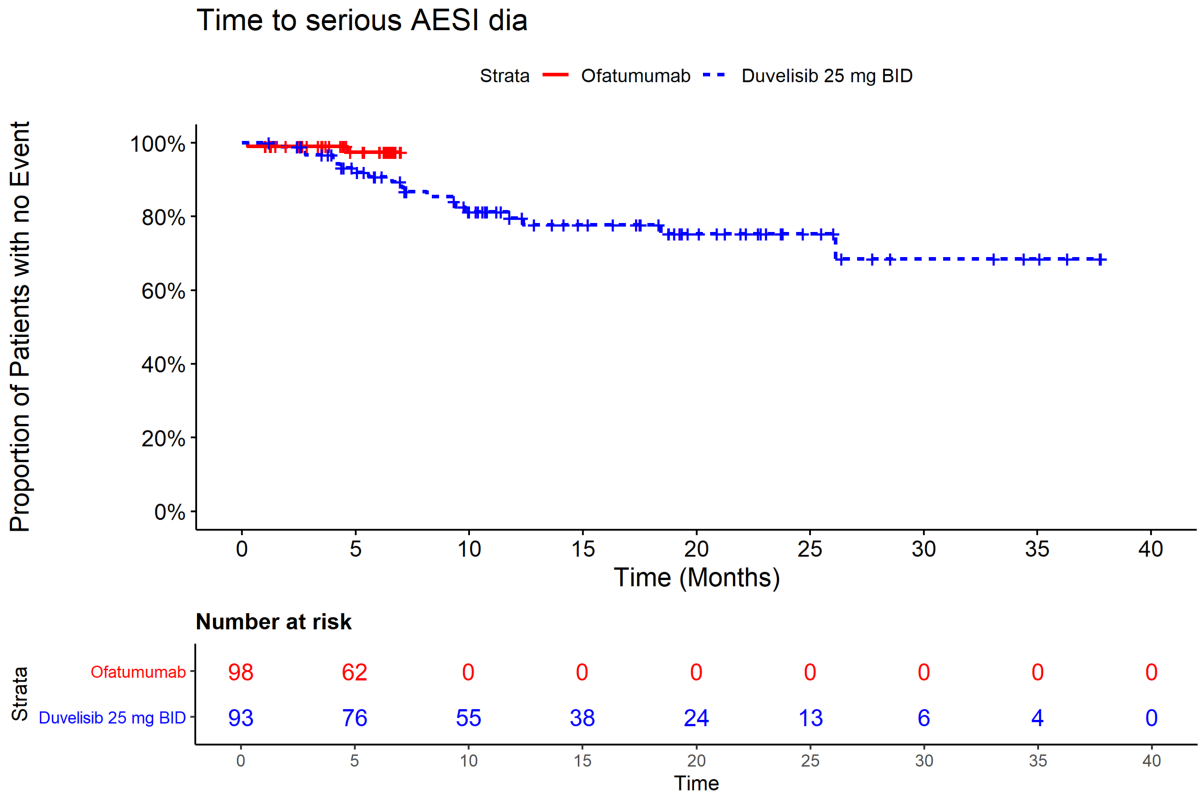



Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Diarrhö/Kolitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.5.5 Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,81 [1,417; 2,320] <0,0001 | 4,98 [2,619; 9,475] <0,0001 | 0,36 [0,229; 0,485] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 74 (80)<br>19 (20) | 43 (44)<br>55 (56) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,20 [0,793; 1,810] 0,3891 |
| Ereignisse (%) | 74 (80) | 43 (44) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,20; 35,09] | [0,03; 6,77] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,95 | 0,53 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 1,84 | 1,94 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | 4,99 [3,877; 7,228] | NA [4,370; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 10,74 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | 21,03 | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war das Risiko für eine Infektion oder parasitären Erkrankung für Patienten unter Duvelisib signifikant höher als für Patienten unter Ofatumumab (RR = 1,81; 95 %-KI [1,417; 2,320]; p < 0,0001) (Tabelle 4-75). Dies war unabhängig vom Schweregrad (Tabelle 4-77). Der Schweregrad war vorwiegend Grad 2 (Tabelle 4-77). Es zeigte sich kein Unterschied in der Zeit bis zum Erleiden einer Infektion oder parasitären Erkrankung (Tabelle 4-78).

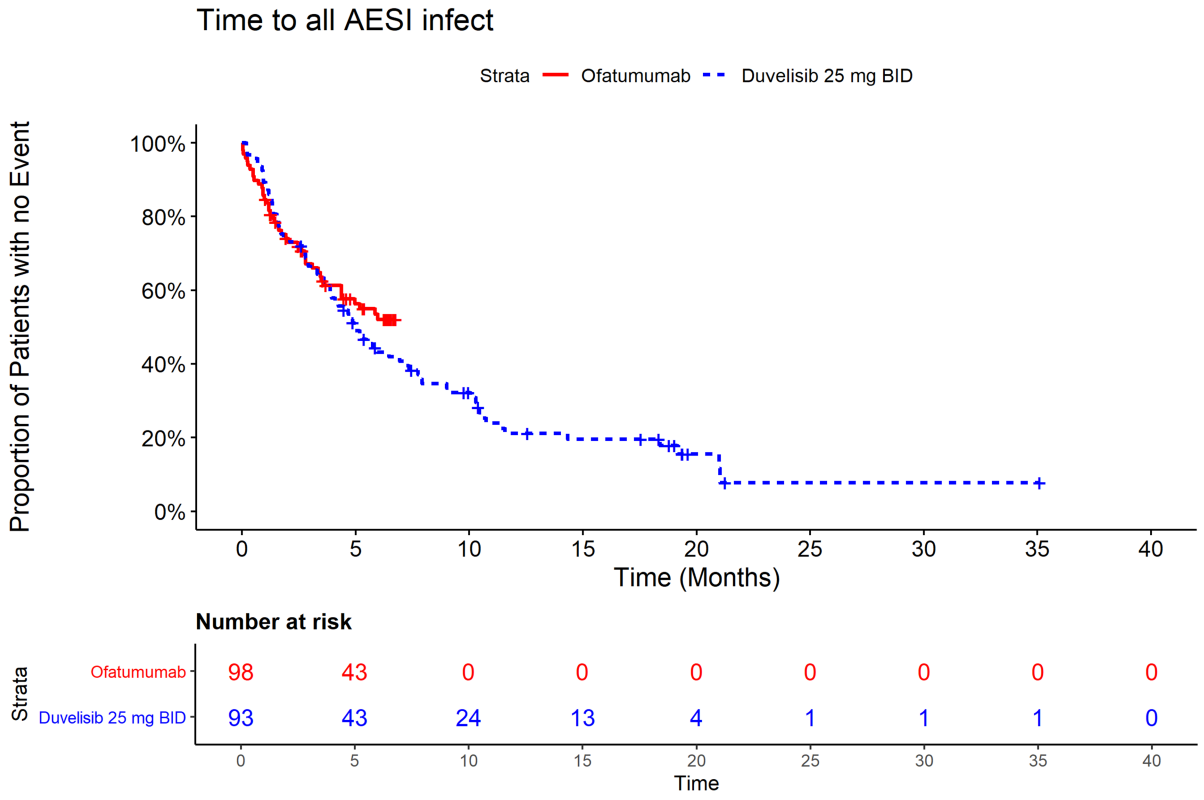



Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,97 [1,124; 3,441] 0,0144 | 2,38 [1,176; 4,830] 0,0144 | 0,15 [0,031; 0,265] 0,0134 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 28 (30)<br>65 (70) | 15 (15)<br>83 (85) | | | |
| **Grad 2 AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 2,11 [1,479; 3,003 ] <0,0001 | 3,78 [2,069; 6,920 ] <0,0001 | 0,32 [0,183; 0,450 ] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 56 (60)<br>37 (40) | 28 (29)<br>70 (71) | | | |
| **AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 2,48 [1,423; 4,336] 0,0007 | 3,30 [1,626; 6,695] 0,0007 | 0,21 [0,093; 0,331] 0,0005 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 33 (35)<br>60 (65) | 14 (14)<br>84 (86) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 1 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,12 [0,555; 2,259] 0,7528 |
| Ereignisse (%) | 28 (30) | 15 (15) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,69; 35,09] | [0,03; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 3,45 | 3,61 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 9,86 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [22,702; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,11 [0,666; 1,841] 0,6945 |
| Ereignisse (%) | 56 (60) | 28 (29) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,20; 37,75] | [0,03; 6,77] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 1,35 | 0,92 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 3,88 | 3,48 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | 10,28 [6,472; 13,503] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 21,03 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | |

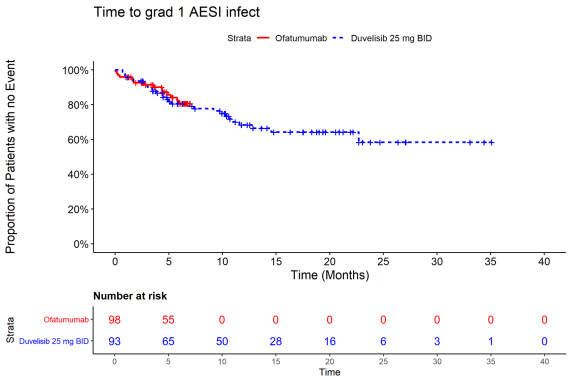
| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| Ereignisse (%) | 33 (35) | 14 (14) | 1,42<br>[0,713; 2,832]<br>0,3151 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,49; 37,78] | [0,23; 6,77] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 2,96 | 2,04 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 7,29 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 25,59 [19,121; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

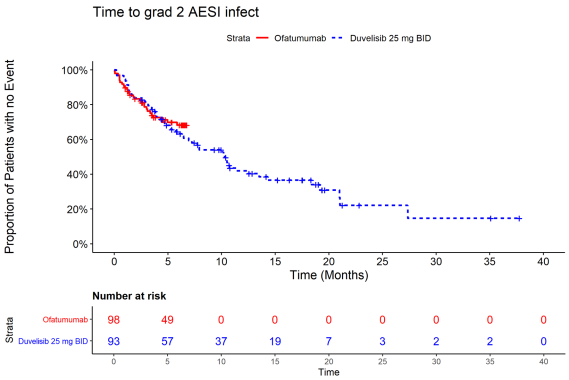
BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

**Grad 1**




**Grad 2**




**≥ Grad 3**

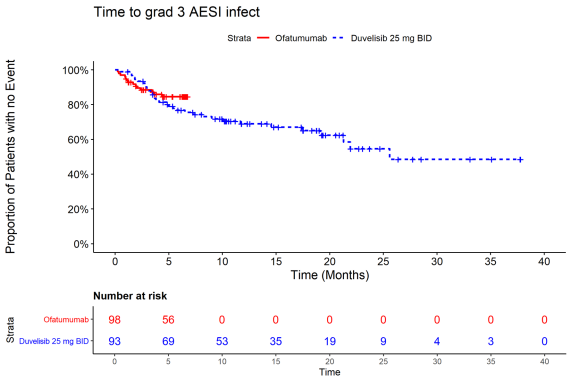



Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07) DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Schwerwiegende AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 2,48 [1,517; 4,053] 0,0001 | 3,60 [1,850; 6,991] 0,0001 | 0,26 [0,131; 0,382] 0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 40 (43)<br>53 (57) | 17 (17)<br>81 (83) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)<br>DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,52<br>[0,813; 2,823]<br>0,1875 |
| Ereignisse (%) | 40 (43) | 17 (17) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,23; 37,78] | [0,23; 6,77] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 1,84 | 1,94 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 4,83 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | 21,29 [11,696; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm trat bei 40 Patienten (43 %) und im Ofatumumab-Arm bei 17 Patienten (17 %) ein schwerwiegendes AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Unter Duvelisib zeigte sich somit ein signifikant höheres Risiko eines schwerwiegenden AESI Infektion und parasitäre Erkrankungen (RR = 2,48; 95 %-KI [1,517; 4,053]; p = 0,0001) (Tabelle 4-79). Dieses Ergebnis zeigte sich jedoch nicht in der Ergebniszeitanalyse, hier ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,52; 95 %-KI [0,813; 2,823]; p = 0,1875) (Tabelle 4-80). Die Ergebnisse sind im nachfolgenden Kaplan-Meier-Plot dargestellt (Abbildung 4-23).

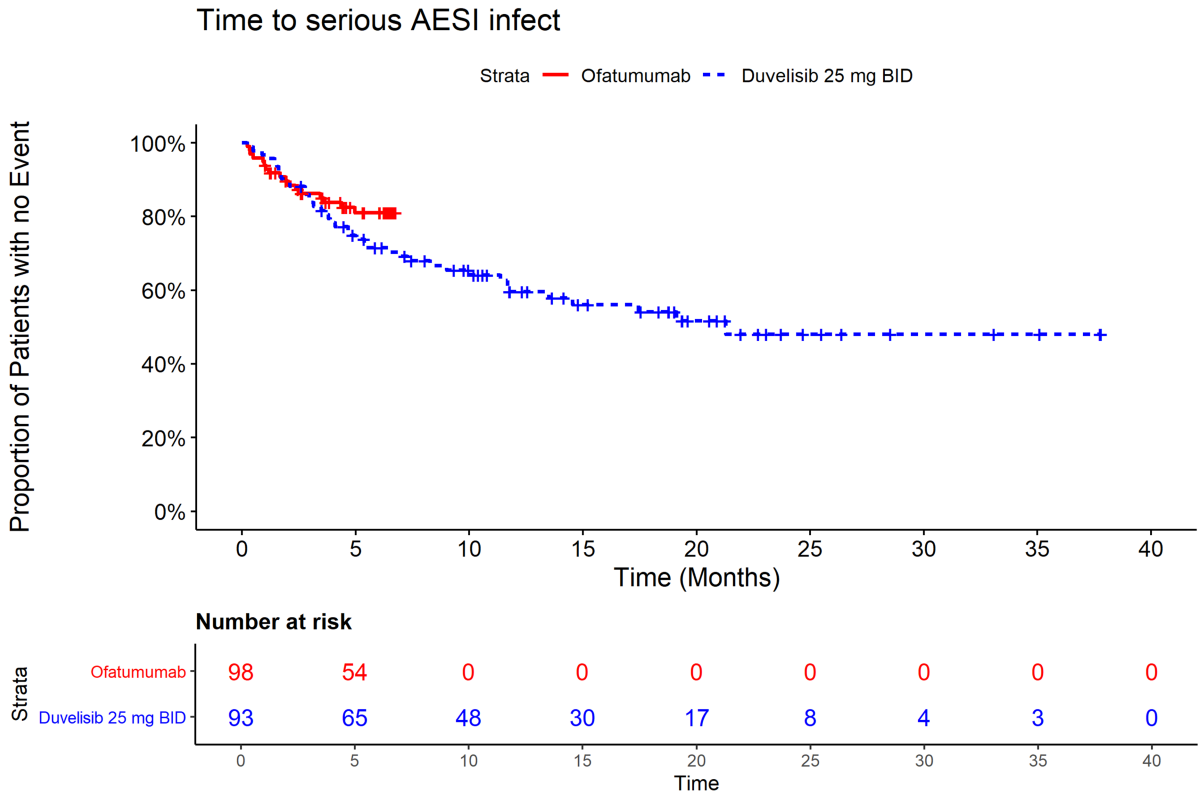



Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.5.6 Neutropenie

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **AESI Neutropenie** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,44 [0,961; 2,169] 0,0734 | 1,74 [0,947; 3,189] 0,0734 | 0,12 [-0,011; 0,255] 0,0717 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 37 (40)<br>56 (60) | 27 (28)<br>71 (72) | | | |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Neutropenie** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,21 [0,715; 2,038] 0,4795 |
| Ereignisse (%) | 37 (40) | 27 (28) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,20; 37,78] | [0,23; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,49 | 0,95 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 2,56 | 3,48 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [13,832; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezogen auf das Risiko einer Neutropenie, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-81). Der Median hinsichtlich der Zeit bis zum 1. Auftreten einer Neutropenie wurde in beiden Armen nicht erreicht (Tabelle 4-82). Die Neutropenie wurden vorwiegend dem Schweregrad 3 zugeordnet (Tabelle 4-83). Hier zeigte sich auch ein signifikant höheres Risiko für Patienten im Duvelisib-Arm (RR = 1,60; 95 %-KI [1,030; 2,497]; p = 0,0333) (Tabelle 4-83). Der Median der Zeit bis zum Erleiden einer Neutropenie nach Schweregrad wurde in beiden Armen nicht erreicht (Tabelle 4-84).

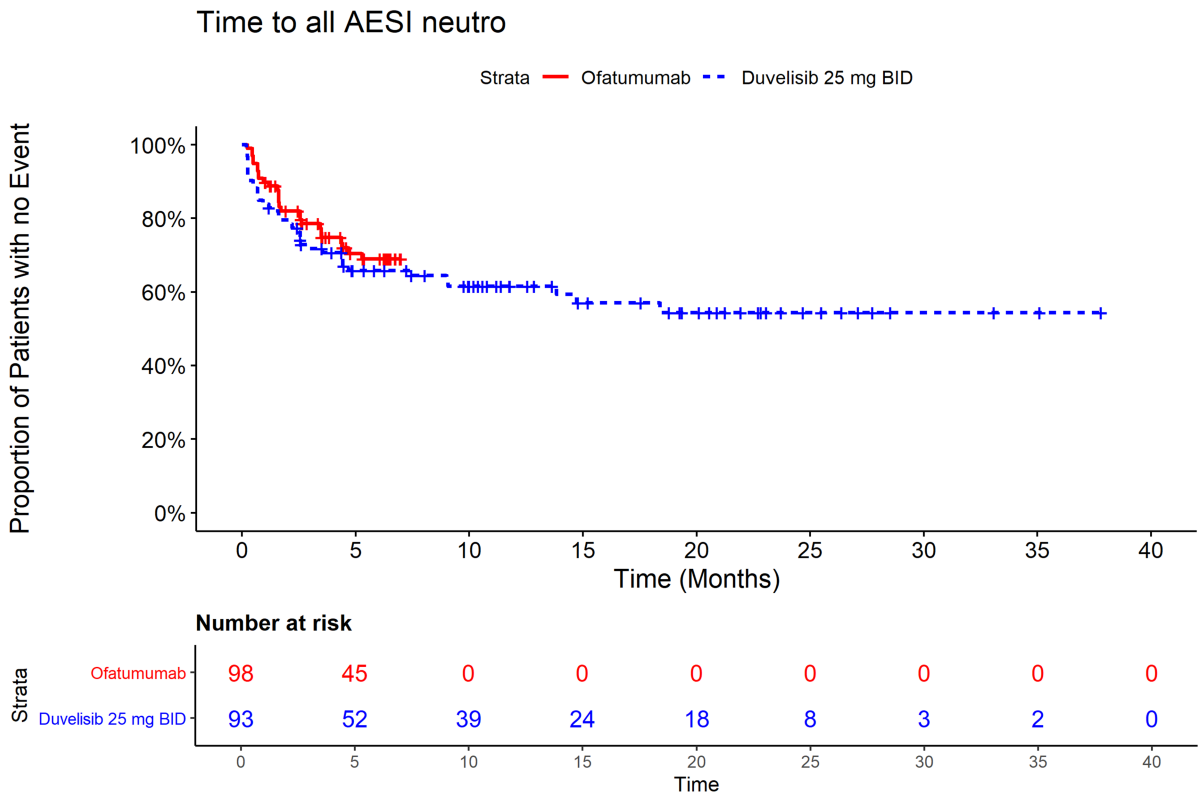



Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Neutropenie nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 AESI Neutropenie** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,05 [0,384; 2,889] 0,9189 | 1,06 [0,356; 3,142] 0,9189 | 0,00 [-0,070; 0,078] 0,9190 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 7 (8)<br>86 (92) | 7 (7)<br>91 (93) | | | |
| **Grad 2 AESI Neutropenie** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,29 [0,559; 2,965] 0,5508 | 1,33 [0,523; 3,364] 0,5508 | 0,03 [-0,061; 0,113] 0,5516 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 11 (12)<br>82 (88) | 9 (9)<br>89 (91) | | | |
| **AESI ≥ Grad 3 Neutropenie** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,60 [1,030; 2,497] 0,0333 | 1,97 [1,050; 3,687] 0,0333 | 0,14 [0,012; 0,271] 0,0319 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 35 (38)<br>58 (62) | 23 (23)<br>75 (77) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Neutropenie nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 1 Neutropenie** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,12 [0,385; 3,258] 0,8358 |
| Ereignisse (%) | 7 (8) | 7 (7) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,20; 37,78] | [0,46; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Neutropenie** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 0,97 [0,375; 2,505] 0,9497 |
| Ereignisse (%) | 11 (12) | 9 (9) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,26; 37,78] | [0,69; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 7,23 | 5,32 | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Neutropenie** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | |

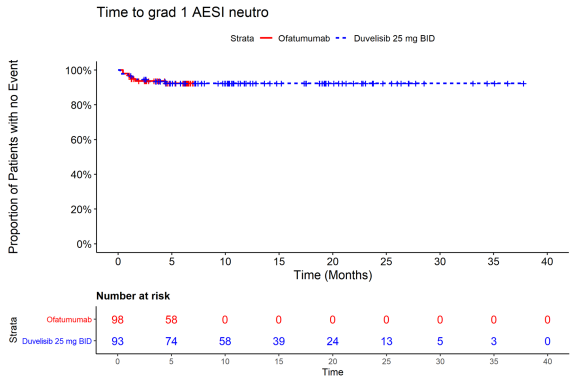
| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| Ereignisse (%) | 35 (38) | 23 (23) | 1,28<br>[0,737; 2,234]<br>0,3764 |
| [Min; Max] (Monate) | [0,23; 37,78] | [0,23; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 0,72 | 1,61 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 3,55 | 4,70 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [14,719; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

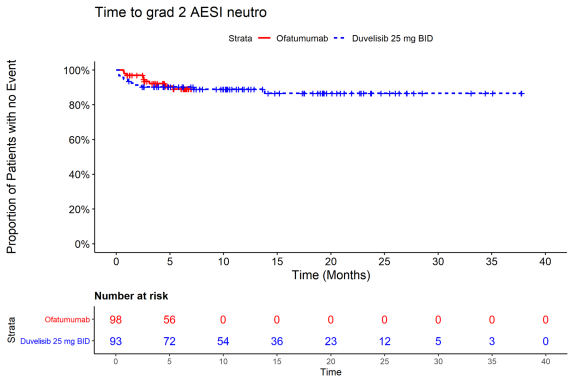
BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

**Grad 1**




**Grad 2**




**≥ Grad 3**

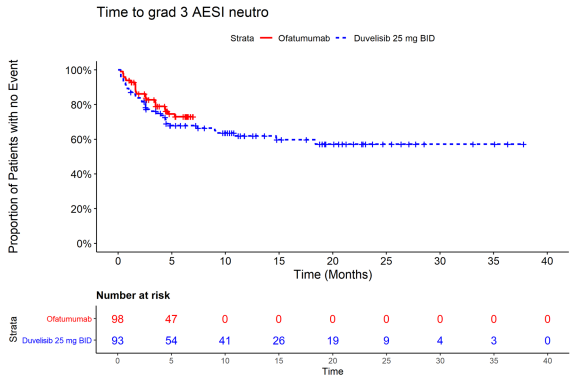



Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Neutropenie nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07) DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Schwerwiegende AESI Neutropenie** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 3,16 [0,130; 76,598] 0,4545 | 3,19 [0,129; 79,410] 0,4545 | 0,01 [-0,010; 0,032] 0,3147 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 1 (1)<br>92 (99) | 0 (0)<br>98 (100) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07) DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. schwerwiegend AESI Neutropenie** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | NA [NA; NA] NA |
| Ereignisse (%) | 1 (1) | 0 (0) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,49; 37,78] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegendes AESI Neutropenie zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR = 3,16; 95 %-KI [0,130; 76,598]; p = 0,4545) (Tabelle 4-85). Die mediane Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI konnte in beiden Behandlungsarmen nicht abgeschätzt werden (n = 1 Ereignis für Duvelisib und n = 0 für Ofatumumab) (Tabelle 4-86) (Abbildung 4-26).

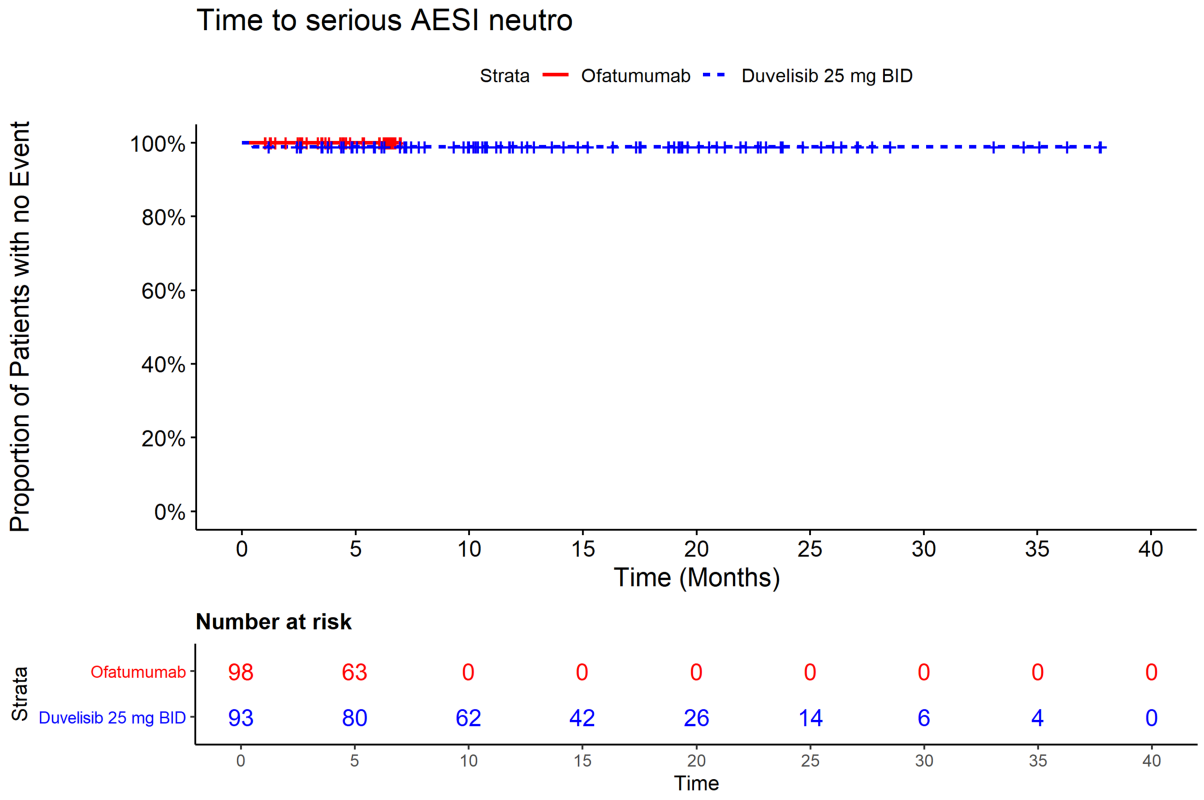



Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Neutropenie aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.5.7 Pneumonitis

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **AESI Pneumonitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 7,38 [0,925; 58,807] 0,0249 | 7,90 [0,952; 65,469] 0,0249 | 0,07 [0,008; 0,122] 0,0258 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 7 (8)<br>86 (92) | 1 (1)<br>97 (99) | | | |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Pneumonitis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Pneumonitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 7,30 [0,892; 59,689] 0,0304 |
| Ereignisse (%) | 7 (8) | 1 (1) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,02; 37,75] | [0,03; 34,86] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Das Risiko unter Duvelisib für eine Pneumonitis war signifikant höher (RR = 7,38; 95 %-KI [0,925; 58,807]; p = 0,0249) (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88 sowie Abbildung 4-27). Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen jedoch nicht erreicht (Tabelle 4-89).

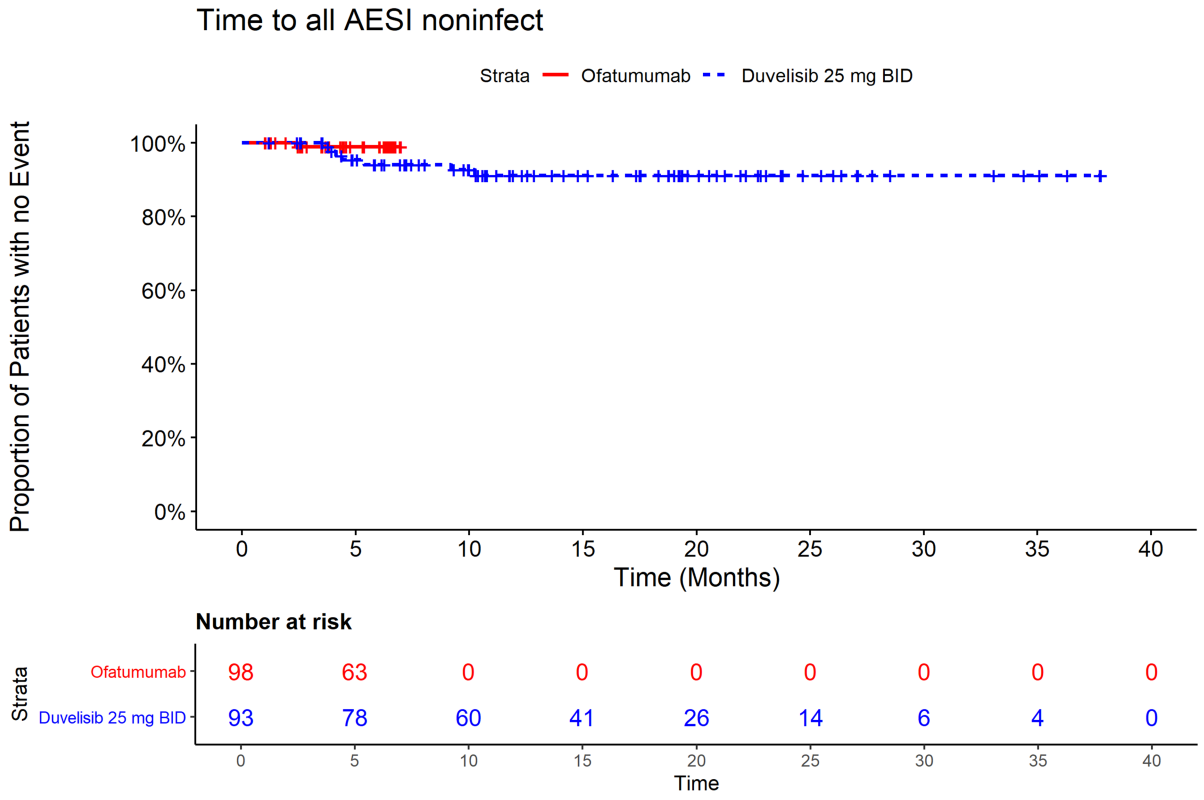



Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Pneumonitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 AESI Pneumonitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 7,37 [0,386; 140,815] 0,1167 | 7,62 [0,388; 149,533] 0,1167 | 0,03 [-0,004; 0,068] 0,0783 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 3 (3)<br>90 (97) | 0 (0)<br>98 (100) | | | |
| **Grad 2 AESI Pneumonitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,05 [0,067; 16,604] 0,9703 | 1,05 [0,065; 17,105] 0,9703 | 0,00 [-0,028; 0,029] 0,9703 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 1 (1)<br>92 (99) | 1 (1)<br>97 (99) | | | |
| **AESI ≥ Grad 3 Pneumonitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 7,37 [0,386; 140,815] 0,1167 | 7,62 [0,388; 149,533] 0,1167 | 0,03 [-0,004; 0,068] 0,0783 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 3 (3)<br>90 (97) | 0 (0)<br>98 (100) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Pneumonitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 1 Pneumonitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | NA<br>[NA; NA]<br>NA |
| Ereignisse (%) | 3 (3) | 0 (0) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,02; 37,75] | [0,03; 34,86] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Pneumonitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,17<br>[0,071; 19,199]<br>0,9145 |
| Ereignisse (%) | 1 (1) | 1 (1) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,02; 37,75] | [0,03; 34,86] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Pneumonitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | |

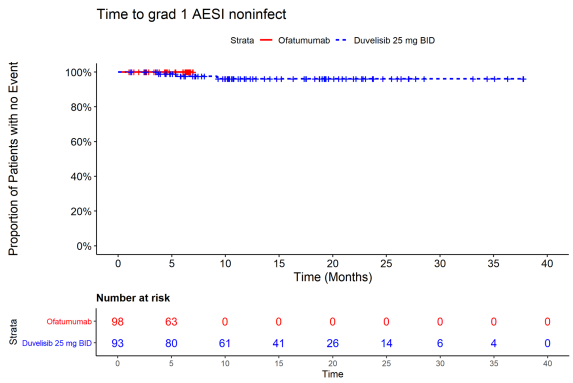
| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| Ereignisse (%) | 3 (3) | 0 (0) | NA<br>[NA; NA]<br>NA |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,78] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

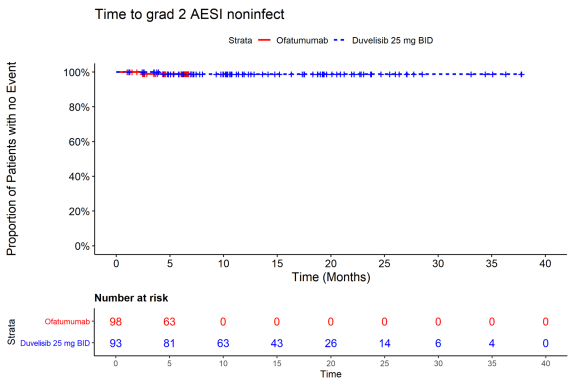
BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

**Grad 1**




**Grad 2**




**≥ Grad 3**

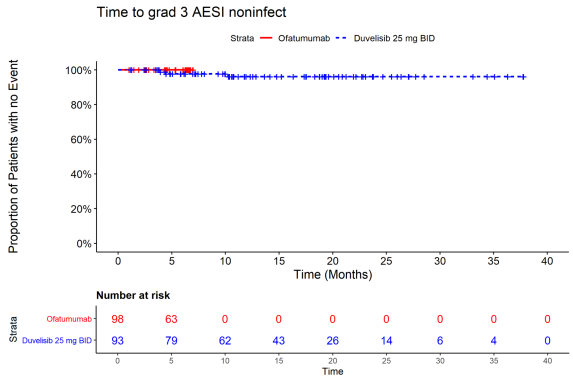



Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Pneumonitis nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegendes AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07) DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Schwerwiegende AESI Pneumonitis** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 9,48<br>[0,517; 173,665]<br>0,0612 | 9,91<br>[0,526; 186,563]<br>0,0612 | 0,04<br>[0,002; 0,084]<br>0,0409 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 4 (4)<br>89 (96) | 0 (0)<br>98 (100) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)<br>DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Pneumonitis** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | NA<br>[NA; NA]<br>NA |
| Ereignisse (%) | 4 (4) | 0 (0) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,78] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm trat bei 4 Patienten (4 %) ein schwerwiegendes AESI Pneumonitis auf. Im Ofatumumab-Arm gab es keine Ereignisse (RR = 9,48; 95 %-KI [0,517; 173,665]; p = 0,0612) (Tabelle 4-91). Die mediane Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Pneumonitis konnte noch nicht abgeschätzt werden (Tabelle 4-92 und Abbildung 4-29).

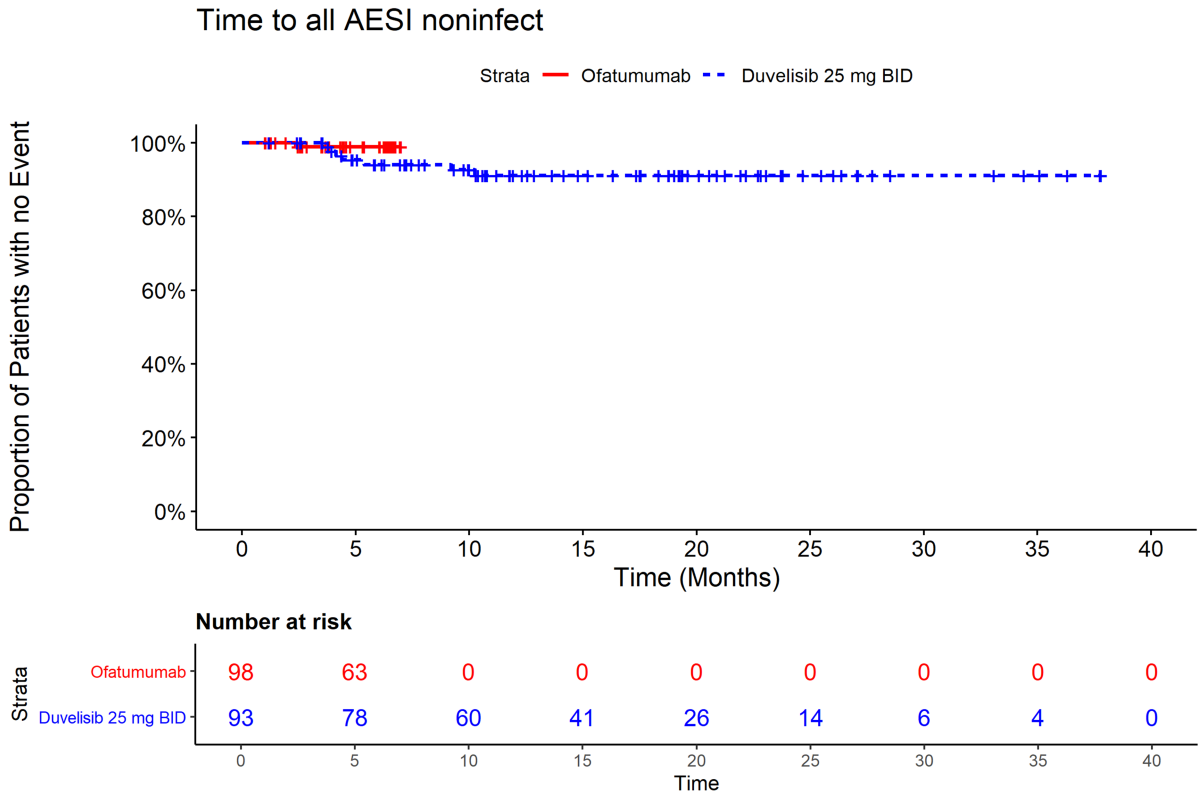



Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Pneumonitis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.5.8 Erhöhung von Transaminasen

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **AESI Erhöhung von Transaminasen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 5,80 [1,320; 25,452] 0,0073 | 6,44 [1,387; 29,891] 0,0073 | 0,10 [0,027; 0,169] 0,0072 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 11 (12)<br>82 (88) | 2 (2)<br>96 (98) | | | |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 5,05 [1,096; 23,300] 0,0215 |
| Ereignisse (%) | 11 (12) | 2 (2) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,75] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 4,44 | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes hatten Patienten unter Duvelisib ein signifikant höheres Risiko des AESI „Erhöhung von Transaminasen“ (RR = 5,80; 95 %-KI [1,320; 25,452]; p = 0,0073) (Tabelle 4-93). Betrachtet man die unterschiedlichen Schweregrade, war das Risiko einer Erhöhung der Transaminase mit Schweregrad 1 (HR = 17,90; 95 %-KI [1,048; 305,883]; p = 0,0049) und 2 (HR = 6,32; 95 %-KI [0,776; 51,523]; p = 0,0459) unter Duvelisib signifikant höher (Tabelle 4-95). Die mediane Zeit bis zum Erleiden des AESI Erhöhung von Transaminasen wurde in beiden Armen nicht erreicht (Tabelle 4-94 und Tabelle 4-96). Das HR

für die Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen lag bei 5,05 (95 %-KI[1,096; 23,300]; p = 0,0215).

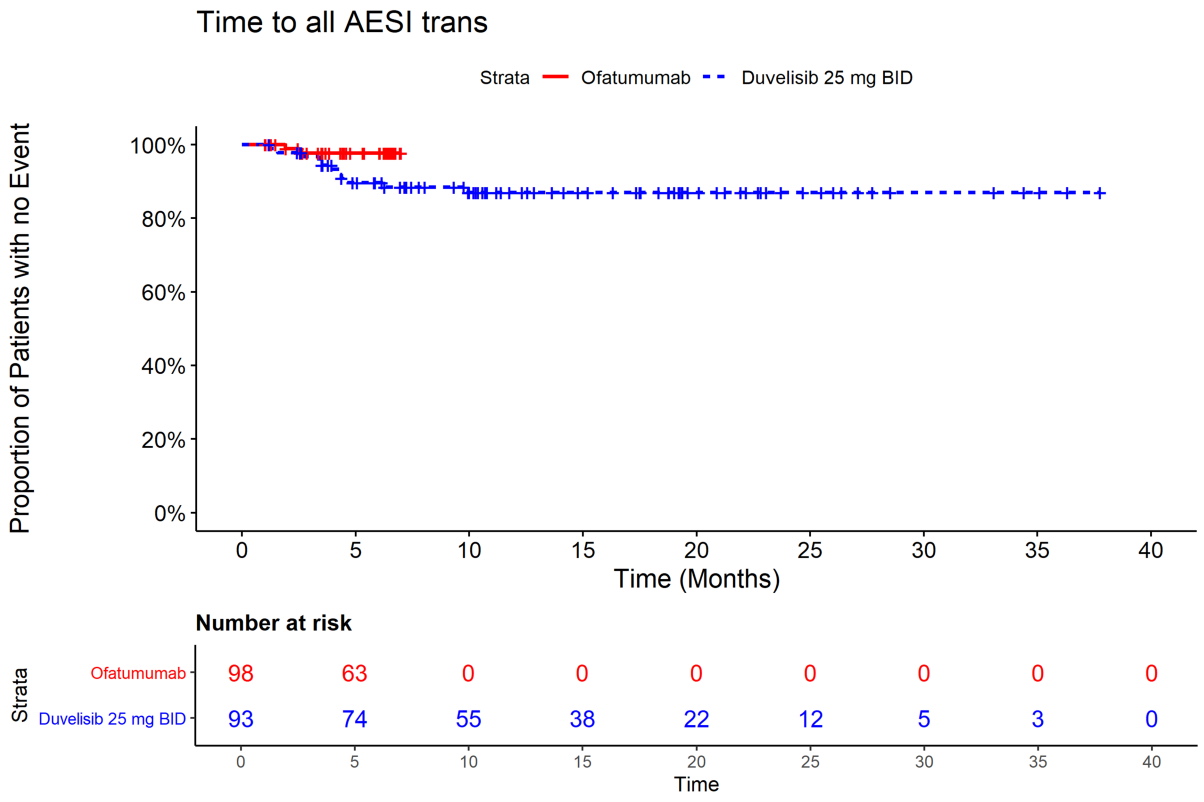



Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Erhöhung von Transaminasen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 AESI Erhöhung von Transaminasen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 17,90 [1,048; 305,883] 0,0049 | 19,58 [1,114; 344,328] 0,0049 | 0,09 [0,029; 0,143] 0,0031 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 8 (9)<br>85 (91) | 0 (0)<br>98 (100) | | | |
| **Grad 2 AESI Erhöhung von Transaminasen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 6,32 [0,776; 51,523] 0,0459 | 6,69 [0,790; 56,671] 0,0459 | 0,05 [0,001; 0,108] 0,0476 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 6 (6)<br>87 (94) | 1 (1)<br>97 (99) | | | |
| **AESI ≥ Grad 3 Erhöhung von Transaminasen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 5,27 [0,627; 44,257] 0,0845 | 5,51 [0,632; 48,093] 0,0845 | 0,04 [-0,006; 0,094] 0,0876 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 5 (5)<br>88 (95) | 1 (1)<br>97 (99) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Erhöhung von Transaminasen nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 1 Erhöhung von Transaminasen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | NA [NA; NA] NA |
| Ereignisse (%) | 8 (9) | 0 (0) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,75] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Erhöhung von Transaminasen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 4,88 [0,565; 42,123] 0,1116 |
| Ereignisse (%) | 6 (6) | 1 (1) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,75] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Erhöhung von Transaminasen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | |

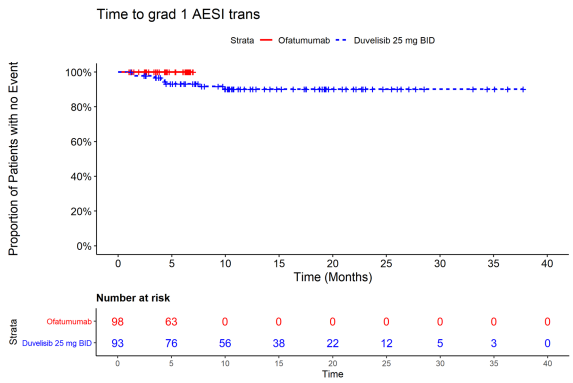
| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| Ereignisse (%) | 5 (5) | 1 (1) | 3,50<br>[0,373; 32,876]<br>0,2456 |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,78] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

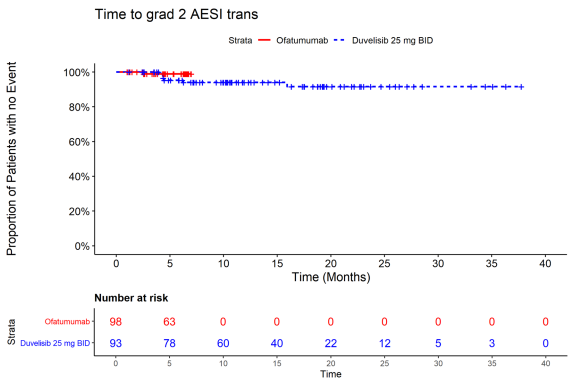
BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

**Grad 1**




**Grad 2**




**≥ Grad 3**

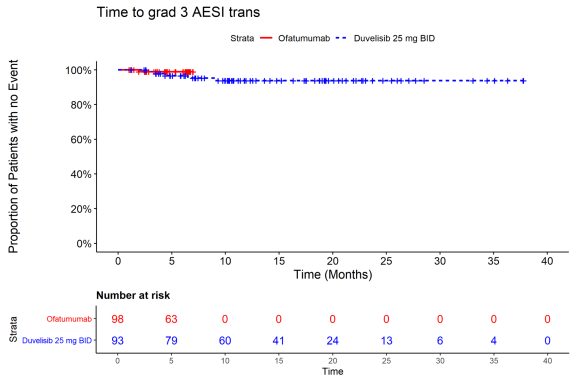



Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Erhöhung von Transaminasen nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07) DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Schwerwiegende AESI Erhöhung von Transaminasen** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 0,35 [0,014; 8,511] 0,5002 | 0,35 [0,014; 8,640] 0,5002 | -0,01 [-0,030; 0,010] 0,3148 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 0 (0)<br>93 (100) | 1 (1)<br>97 (99) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)<br>DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Erhöhung von Transaminasen** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | NA<br>[NA; NA]<br>NA |
| Ereignisse (%) | 0 (0) | 1 (1) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,78] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm trat kein schwerwiegendes AESI Erhöhung von Transaminasen auf. Im Ofatumumab-Arm gab es nur ein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnittes (RR = 0,35; 95 %-KI [0,014; 8,511]; p = 0,5002) (Tabelle 4-97). Die mediane Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Erhöhung von Transaminasen wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht (Tabelle 4-98 und Abbildung 4-32).

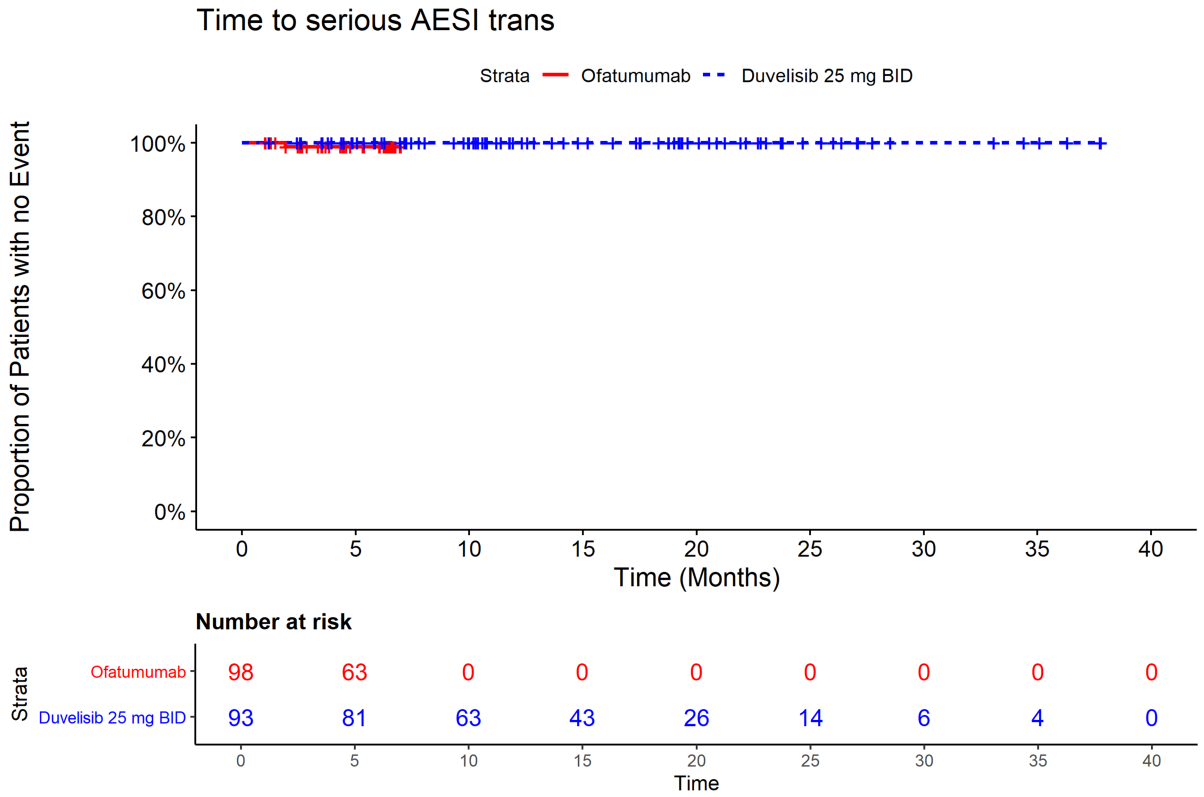



Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Erhöhung von Transaminasen aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.5.9 Hautausschlag

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Hautausschlag aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **AESI Hautausschlag** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,79 [0,865; 3,709] 0,1093 | 1,97 [0,850; 4,556] 0,1093 | 0,08 [-0,018; 0,180] 0,1092 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 17 (18)<br>76 (82) | 10 (10)<br>88 (90) | | | |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Hautausschlag aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Hautausschlag** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,73 [0,786; 3,821] 0,1681 |
| Ereignisse (%) | 17 (18) | 10 (10) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,30; 37,75] | [0,03; 34,86] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 3,61 | 2,69 | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Patienten unter Duvelisib zeigten nicht vermehrt Hautausschlag im Vergleich zu Ofatumumab-behandelten Patienten (Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100). Grad 1 AESI traten signifikant häufiger und früher unter einer Duvelisib-Therapie auf (Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102). Auch Grad 3 AESI waren häufiger unter Duvelisib (Tabelle 4-101). In der Regel sind diese Hautsymptome gut behandelbar.

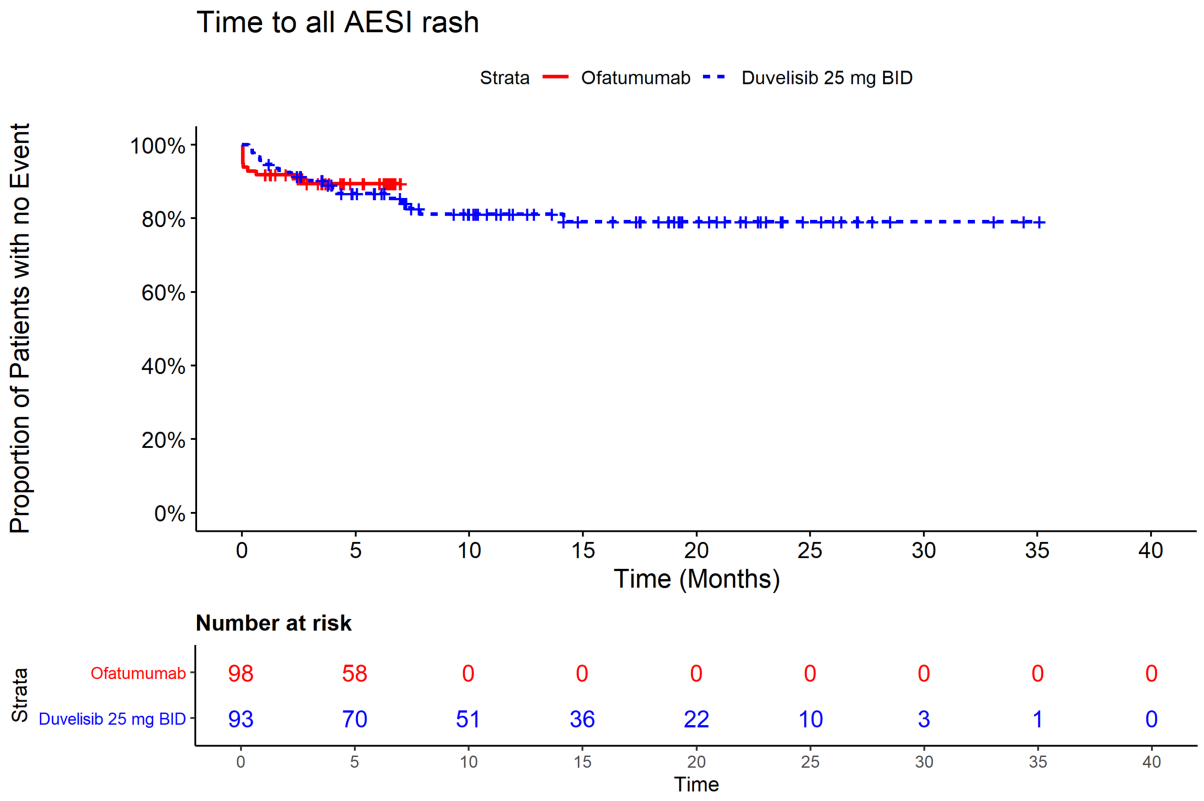



Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Hautausschlag aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt AESI: Hautausschlag nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Grad 1 AESI Hautausschlag** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 3,16 [1,057; 9,454] 0,0278 | 3,48 [1,081; 11,217] 0,0278 | 0,09 [0,010; 0,167] 0,0278 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 12 (13)<br>81 (87) | 4 (4)<br>94 (96) | | | |
| **Grad 2 AESI Hautausschlag** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 0,59 [0,204; 1,683] 0,3129 | 0,56 [0,181; 1,743] 0,3129 | -0,04 [-0,111; 0,035] 0,3086 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 5 (5)<br>88 (95) | 9 (9)<br>89 (91) | | | |
| **AESI ≥ Grad 3 Hautausschlag** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 11,59 [0,650; 206,642] 0,0324 | 12,24 [0,667; 224,574] 0,0324 | 0,05 [0,008; 0,100] 0,0215 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 5 (5)<br>88 (95) | 0 (0)<br>98 (100) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI: Hautausschlag nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 1 Hautausschlag** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 3,09 [0,988; 9,670] 0,0416 |
| Ereignisse (%) | 12 (13) | 4 (4) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,30; 37,75] | [0,03; 34,86] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 7,62 | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Hautausschlag** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 0,53 [0,177; 1,599] 0,2537 |
| Ereignisse (%) | 5 (5) | 9 (9) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,46; 37,75] | [0,03; 34,86] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Hautausschlag** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | NA [NA; NA] |

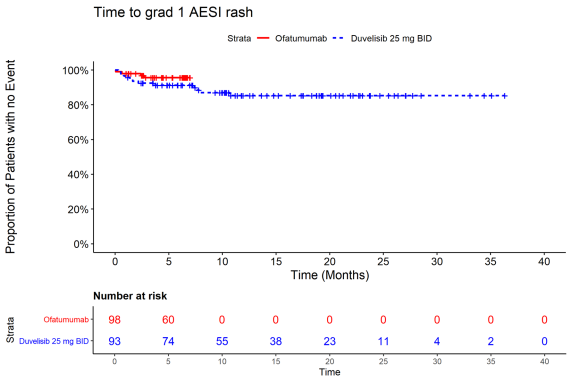
| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| Ereignisse (%) | 5 (5) | 0 (0) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,78] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

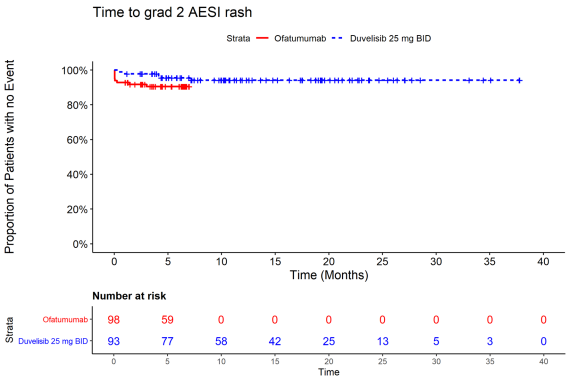
BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

**Grad 1**




**Grad 2**




**≥ Grad 3**

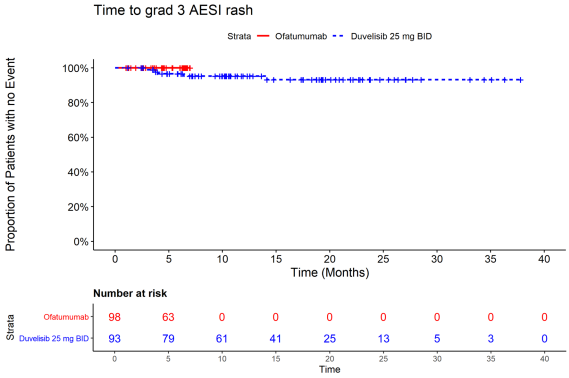



Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. AESI: Hautausschlag nach Schweregrad aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende AESI: Hautausschlag aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07) DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Schwerwiegende AESI Ausschlag** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 7,37 [0,386; 140,815] 0,1167 | 7,62 [0,388; 149,533] 0,1167 | 0,03 [-0,004; 0,068] 0,0783 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 3 (3)<br>90 (97) | 0 (0)<br>98 (100) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Hautausschlag nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)<br>DCO 2017** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Ausschlag** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | NA<br>[NA; NA]<br>NA |
| Ereignisse (%) | 3 (3) | 0 (0) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,78] | [1,02; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate)<br>95 %- KI | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Im Duvelisib-Arm tratet bei drei Patienten (3 %) ein schwerwiegendes AESI Hautauschlag auf. Im Ofatumumab-Arm gab es keine Ereignisse (RR = 7,37; 95 %-KI [0,386; 140,815]; p = 0,1167) (Tabelle 4-103). Die mediane Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Hautausschlag konnte in beiden Behandlungsarmen noch nicht abgeschätzt werden Tabelle 4-104 und Abbildung 4-35).

.

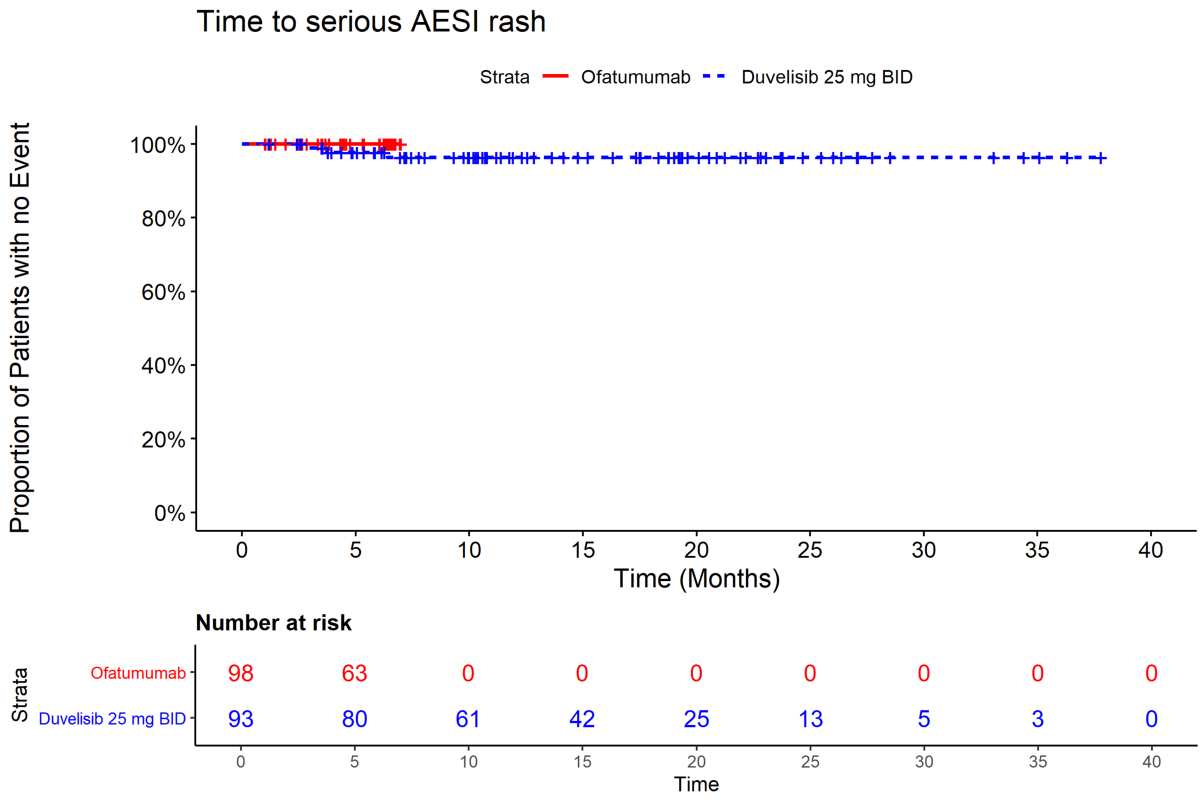



Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI: Hautausschlag aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.6 Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UEs

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **Therapieabbruch aufgrund von UE** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 4,37 [2,011; 9,477] <0,0001 | 5,89 [2,431; 14,275] <0,0001 | 0,24 [0,133; 0,347] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 29 (31)<br>64 (69) | 7 (7)<br>91 (93) | | | |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** |
| **Therapieabbrüche nach SOC und PT** | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **9 (10 %)** | **0 (0 %)** |
| Aspergillusinfektion | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Bronchopulmonale Aspergillose | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Enterokokken-Sepsis | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Pneumonie durch Staphylokokken | 2 (2 %) | 0 (0 %) |
| Pneumonie | 2 (2 %) | 0 (0 %) |
| Pneumonie infolge von Pseudomonas aeruginosa | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Sepsis durch Pseudomonas | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Pseudomonas-Bronchitis | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Sepsis | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | 2 (2%) | 2 (2%) |
| Glioblastoma multiforme | 0 (0%) | 1 (1%) |
| Intestinales Adenokarzinom | 1 (1%) | 0 (0%) |
| Ovarialkrebs | 1 (1%) | 0 (0%) |
| Plattenepithelkarzinom | 0 (0%) | 1 (1%) |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | **2 (2 %)** | **1 (1 %)** |
| Hämolytische Anämie | 0 (0 %) | 1 (1 %) |
| Purpura idiopathisch thrombozyto-penisch | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Neutropenie | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | **2 (2 %)** | **0 (0 %)** |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** |
| **Therapieabbrüche nach SOC und PT** | | |
| Dementia | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Hämorrhagischer Schlaganfall | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **3 (3 %)** | **0 (0 %)** |
| Interstitielle Lungenerkrankung | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Lungenerkrankung | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Pneumonitis | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | **8 (9 %)** | **0 (0 %)** |
| Kolitis | 4 (4 %) | 0 (0 %) |
| Diarrhö | 4 (4 %) | 0 (0 %) |
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | **0 (0 %)** | **1 (1 %)** |
| Leberversagen | 0 (0 %) | 1 (1 %) |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | **2 (2 %)** | **0 (0 %)** |
| Ausschlag | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| Dermatitis exfoliativa generalisiert | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich-ungsort** | **1 (1 %)** | **1 (1 %)** |
| Progression einer Erkrankung | 0 (0 %) | 1 (1 %) |
| Ermüdung | 1 (1 %) | 0 (0 %) |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **0 (0 %)** | **2 (2 %)** |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 0 (0 %) | 1 (1 %) |
| Sturz | 0 (0 %) | 1 (1 %) |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** |
| **Therapieabbrüche nach SOC und PT** | | |
| [a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.<br>ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich<br>Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33] | | |

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Duvelisib. Das RR betrug 4,37 (95 %-KI [2,011; 9,477]; p < 0,0001) (Tabelle 4-105). Am häufigsten traten dabei im Duvelisib-Arm die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (10 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9 %) auf. Im Ofatumumab-Arm zeigte sich bei den Therapieabbrüchen keine Häufung von SOC oder PT (Tabelle 4-106).

#### 4.3.1.3.8.7 TTE: Therapieabbruch aufgrund von UEs

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. Therapieabbruch aufgrund von UE** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,27 [0,472; 3,398] 0,6389 |
| Ereignisse (%) | 29 (31) | 7 (7) | |
| [Min; Max] (Monate) | [1,18; 37,78] | [0,26; 7,00] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 5,91 | NA | |
| 25. Perzentil (Monate) | 11,14 | NA | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | NA [21,224; NA] | NA [NA; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | NA | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Der signifikante Unterschied in der Gesamtrate der Therapieabbrüche spiegelt sich nicht in der der Ereigniszeitanalysen wider (HR = 1,27; 95 %-KI [0,472; 3,398]; p = 0,6389) (Tabelle 4-110).

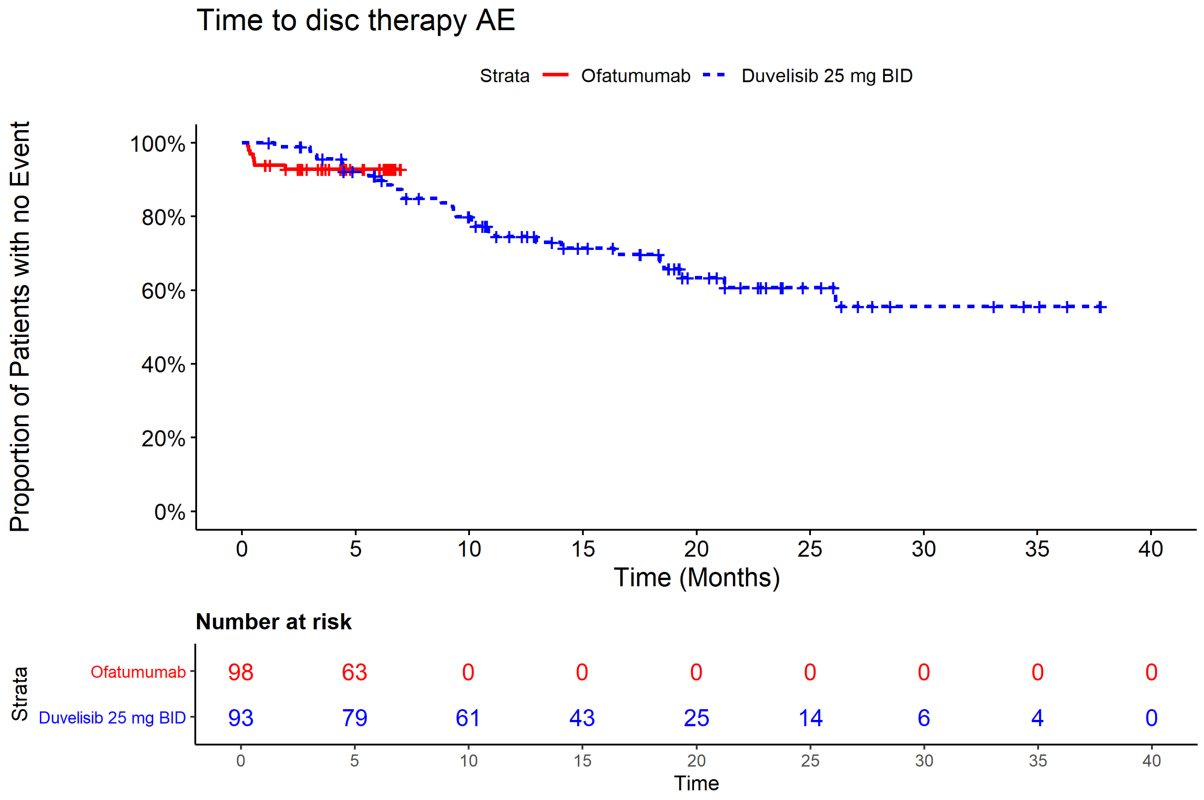



Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.3.8.8 Gesamtrate SUE

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **SUE** | | | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,94 [1,475; 2,555] <0,0001 | 4,81 [2,580; 8,952] <0,0001 | 0,36 [0,235; 0,495] <0,0001 |
| Ja (%)<br>Nein (%) | 70 (75)<br>23 (25) | 38 (39)<br>60 (61) | | | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemäß Systemorganklassen und Preferred Term bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| **SUE nach SOC und PT** | | | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **40 (43 %)** | **17 (17 %)** | **2,48 [1,517; 4,053] 0,0001** | **3,60 [1,850; 6,991] 0,0001** | **0,26 [0,131; 0,382] 0,0001** |
| Pneumonie | 13 (14 %) | 5 (5 %) | 2,74 [1,016; 7,385] 0,0358 | 3,02 [1,033; 8,846] 0,0358 | 0,09 [0,006; 0,172] 0,0357 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | **3 (3%)** | **5 (5%)** | **0,63 [0,155; 2,572] 0,5176** | **0,62 [0,144; 2,671] 0,5176** | **-0,02 [-0,075; 0,038] 0,5148** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | **10 (11 %)** | **6 (6 %)** | **1,76 [0,665; 4,640] 0,2483** | **1,85 [0,643; 5,304] 0,2483** | **0,05 [-0,033; 0,125] 0,2497** |
| Febrile Neutropenie | 5 (5 %) | 3 (3 %) | 1,76 [0,432; 7,143] 0,4247 | 1,80 [0,418; 7,751] 0,4247 | 0,02 [-0,034; 0,080] 0,4271 |
| **Herzerkrankungen** | **5 (5 %)** | **2 (2 %)** | **2,63 [0,524; 13,247] 0,2201** | **2,73 [0,516; 14,417] 0,2201** | **0,03 [-0,020; 0,087] 0,2236** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **9 (10 %)** | **2 (2 %)** | **4,74 [1,052; 21,373] 0,0236** | **5,14 [1,081; 24,472] 0,0236** | **0,08 [0,010; 0,143] 0,0240** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | **24 (26 %)** | **3 (3 %)** | **8,43 [2,626; 27,059] <0,0001** | **11,01 [3,189; 38,047] <0,0001** | **0,23 [0,132; 0,323] <0,0001** |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab Effektmaß [95 %-KI] p-Wert[a]** | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | | | |
| **N** | **93** | **98** | **RR** | **OR** | **ARR** |
| Kolitis | 10 (11 %) | 0 (0 %) | 22,12 [1,314; 372,154] 0,0014 | 24,77 [1,430; 429,109] 0,0014 | 0,11 [0,045; 0,170] 0,0008 |
| Diarrhö | 8 (9 %) | 1 (1 %) | 8,43 [1,075; 66,103] 0,0134 | 9,13 [1,119; 74,489] 0,0134 | 0,08 [0,015; 0,136] 0,0138 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreich-ungsort** | **9 (10 %)** | **3 (3 %)** | **3,16 [0,883; 11,319] 0,0596** | **3,39 [0,889; 12,947] 0,0596** | **0,07 [-0,003; 0,135] 0,0605** |
| Fieber | 5 (5 %) | 1 (1 %) | 5,27 [0,627; 44,257] 0,0845 | 5,51 [0,632; 48,093] 0,0845 | 0,04 [-0,006; 0,094] 0,0876 |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatio-nen** | **5 (5 %)** | **3 (3 %)** | **1,76 [0,432; 7,143] 0,4247** | **1,80 [0,418; 7,751] 0,4247** | **0,02 [-0,034; 0,080] 0,4271** |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Test bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts trat im Duvelisib-Arm bei 70 Patienten (75 %) ein SUE auf. Im Ofatumumab-Arm erlitten 38 Patienten (39 %) mindestens ein SUE. Das Risiko ein SUE zu erleiden war somit im Ofatumumab-Arm signifikant geringer (RR = 1,94; 95 %-KI [1,475; 2,555]; p < 0,0001) (Tabelle 4-108).

Bei Patienten im Duvelisib-Arm traten im Vergleich zu Ofatumumab am häufigsten die SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (43 % vs. 17 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (26 % vs. 3 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (11 % vs. 6 %) auf. Die Haupttreiber der SOC im Duvelisib-Arm waren die für PI3K-Inhibitoren bekannten PT: Pneumonie (14 %), Kolitis (11 %), Diarrhö (9 %) und febrile Neutropenie (5 %) (Tabelle 4-109).

#### 4.3.1.3.8.9 TTE: SUE

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| **N** | **93** | **98** | **-** |
| **Zeit bis zum 1. SUE** | | | |
| n (%) | 93 (100) | 98 (100) | 1,23 [0,798; 1,906] 0,3439 |
| Ereignisse (%) | 70 (75) | 38 (39) | |
| [Min; Max] (Monate) | [0,23; 37,78] | [0,03; 6,77] | |
| 10. Perzentil (Monate) | 1,54 | 0,49 | |
| 25. Perzentil (Monate) | 2,96 | 1,91 | |
| 50. Perzentil (Median) (Monate) 95 %- KI | 6,41 [4,830; 8,279] | NA [5,322; NA] | |
| 75. Perzentil (Monate) | 18,73 | NA | |
| 90. Perzentil (Monate) | NA | NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

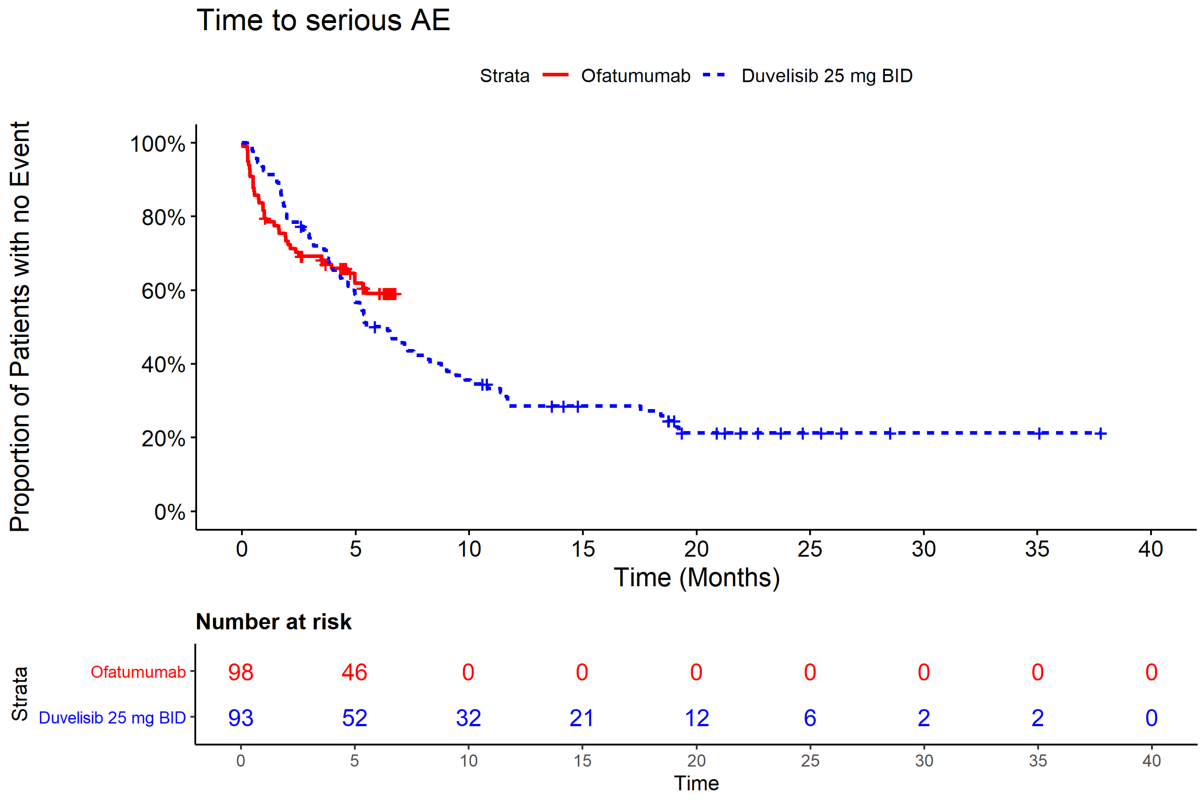



Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden unerwünschten Ereignis gemäß Systemorganklassen und Preferred Term bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio<br>[95 %-KI]<br>p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID<br>vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten** | | | |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | **0,23;<br>21,29 [11,696; NA];<br>37,78** | **0,23;<br>NA [NA; NA];<br>6,77** | **1,52<br>[0,813; 2,823]<br>0,1875** |
| Pneumonie | 0,23;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 0,36;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 1,61<br>[0,524; 4,935]<br>0,4027 |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | **0,69;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,36;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,46<br>[0,088; 2,395]<br>0,3441** |
| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | **0,49;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,23;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **0,82<br>[0,246; 2,715]<br>0,7410** |
| Febrile Neutropenie | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | 0,93<br>[0,184; 4,686]<br>0,9294 |
| **Herzerkrankungen** | **1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **0,30;<br>NA [NA; NA];<br>6,97** | **0,81<br>[0,115; 5,786]<br>0,8372** |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | **1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78** | **1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **2,24<br>[0,415; 12,143]<br>0,3366** |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | **1,18;<br>NA [26,119; NA];<br>37,78** | **0,26;<br>NA [NA; NA];<br>7,00** | **2,92<br>[0,796; 10,720]<br>0,0915** |
| Kolitis | 1,18;<br>NA [NA; NA];<br>37,78 | 1,02;<br>NA [NA; NA];<br>7,00 | NA<br>[NA; NA]<br>NA |

| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | **Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert[a]** |
|---|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** | **Duvelisib 25 mg BID vs. Ofatumumab** |
| | **Min; Median [95 %KI]; Max (Monate)** | | **-** |
| **N** | **93** | **98** | |
| **Zeit bis zum 1. SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten** | | | |
| Diarrhö | 1,18; NA [NA; NA]; 37,78 | 1,02; NA [NA; NA]; 7,00 | 2,81 [0,285; 27,796] 0,3572 |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | **1,18; NA [NA; NA]; 37,78** | **0,49; NA [NA; NA]; 7,00** | **1,12 [0,221; 5,689] 0,8900** |
| Fieber | 1,18; NA [NA; NA]; 37,78 | 1,02; NA [NA; NA]; 7,00 | 3,76 [0,387; 36,602] 0,2208 |
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | **0,46; NA [NA; NA]; 37,78** | **0,03; NA [NA; NA]; 7,00** | **1,38 [0,305; 6,268] 0,6735** |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Es zeigte sich kein Gruppenunterschied in der Zeit bis zum 1. SUEs (Tabelle 4-53Tabelle 4-110 und Tabelle 4-111).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Plots auf Ebene der SOC und PT werden in Anhang 4-G dargestellt.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Es liegen neben den Daten aus der DUO-Studie keine weiteren Daten zu CLL und einer Behandlung mit Duvelisib vor. Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführt.

#### 4.3.1.3.9 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu *a priori* definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die

[16] unbesetzt

Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-112 zeigt die Übersicht zu den 10 *a priori* und zwei *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-112: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| **Nr.** | **01** | **02** | **03** | **04** | **05** | **06** | **07** | **08** | **09** | **10** | **11** | **12** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Endpunkt**<br>Studie | **Alters-kategorie** | **Region** | **Ge-schlecht** | **Herkunft** | **Ofatu-mumab-Vorbe-hand-lung** | **Vor-heriger Therapie < 12 Monate** | **Refrak-täres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga** [1, 2] | **Zyto-penie / Neutro-penie / Throm-bozyto-penie Grad 4** [1, 3] | **ECOG-Status** | **17p Deletion oder TP53-Mutation** [4] | **Hoch-risiko-Zyto-genetik (17p Deletion)** [1, 5] | **IgHV Status** |
| **Alle Endpunkte unter Abschnitt 4.3.1.3.1** | | | | | | | | | | | | |
| DUO | ● | ○ | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ○ |

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.
[1] Stratifizierungsfaktor
[2] definiert als Progression < 12 Monate nach Fludarabin/Pentostatin gemäß Prüfarzt im eCRF
[3] gemäß Prüfarzt
[4] eine oder beide vorhanden versus keine vorhanden
[5] Vorliegen einer 17p Deletion gemäß Zentrallabor
Hinweis: Die prädefinierte Subgruppe Diagnose (CLL oder SLL) wird nicht dargestellt, da die Zulassung von Duvelisib SLL und CLL als eine Indikation betrachtet.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-113 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.*

Interaktionstherme pro Endpunkt für alle 12 Subgruppen sind nachfolgend mit den Subgruppenergebnissen dargestellt.

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Im Folgenden werden nur Interaktionsterme und Analysen von Subgruppen dargestellt, die auf Daten von mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm basieren. Weiterhin müssen bei Ereignissen und Ereigniszeitanalysen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm aufgetreten sein.

#### 4.3.1.3.9.1 Mortalität – RCT

Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberlebensrate

| **Gesamtüberleben (OS)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,5518 |
| 02 | 0,4225 |
| 03 | 0,6681 |
| 04 | 0,9865 |
| 05 | 0,6505 |
| 06 | 0,8442 |
| 07 | 0,4628 |
| 08 | 0,3597 |
| 09 | 0,6278 |
| 10 | 0,7155 |
| 11 | 0,9031 |
| 12 | 0,6557 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Tod

| **Zeit bis zum Tod** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,7524 |
| 02 | 0,2343 |
| 03 | 0,2444 |
| 04 | 0,5250 |
| 05 | 0,0600 |
| 06 | 0,5948 |
| 07 | 0,1704 |
| 08 | 0,1563 |
| 09 | 0,6146 |
| 10 | 0,4980 |
| 11 | 0,8870 |
| 12 | 0,0781 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Monaten

| **Gesamtüberlebensrate (OS) nach Monaten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4269 |
| 02 | 0,1434 |
| 03 | 0,1777 |
| 04 | 0,7772 |
| **05** | **0,0400** |
| 06 | 0,4727 |
| 07 | 0,8728 |
| 08 | 0,9421 |
| 09 | 0,1661 |
| 10 | 0,6065 |
| 11 | 0,6330 |
| 12 | 0,2832 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Gesamtüberleben (OS)“ (Tabelle 4-113) und „Zeit bis zum Tod“ (Tabelle 4-114) traten keine signifikanten Effektmodifikationen auf.

Bezüglich der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberlebensrate (OS) nach Monaten“ (Tabelle 4-115) zeigte sich für das Subgruppenmerkmal „Ofatumumab Vorbehandlung“ eine signifikante Effektmodifikation. Die Daten der Subgruppen entsprechen jedoch nicht den Kriterien der Subgruppenanalyse (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm, bei Ereignissen und Ereigniszeitanalysen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm) und wurden deshalb nicht analysiert.

#### 4.3.1.3.9.2 Morbidität − Ansprechen – RCT

##### 4.3.1.3.9.2.1 Gesamtansprechrate: ORR

Tabelle 4-116: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtansprechrate

| **Gesamtansprechrate (ORR)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,8394 |
| 02 | 0,9359 |
| 03 | 0,4745 |
| 04 | 0,4793 |
| 05 | 0,9914 |
| **06** | **0,0017** |
| 07 | 0,8519 |
| 08 | 0,0601 |
| 09 | 0,7892 |
| 10 | 0,4530 |
| 11 | 0,6157 |
| 12 | 0,1792 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrate in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie < 12 Monate

| **Gesamtansprechrate (ORR)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Vorheriger Therapie < 12 Monate** | | | |
| Ja | N | 35 | 47 |
| | Ereignisse, n (%) | 26 (74) | 6 (13) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **5,82 [2,688; 12,597] p < 0,0001** | |
| Nein | N | 60 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 49 (82) | 33 (61) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **1,34 [1,047; 1,706] p = 0,0147** | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Für das Subgruppenmerkmal „Vorheriger Therapie < 12 Monate“ trat für den Endpunkt Gesamtansprechrate ein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-116).

In beiden Subgruppen zeigte sich jedoch ein gleichgerichteter Effekt und eine signifikante Überlegenheit von Duvelisib gegenüber Ofatumumab. Bei einer Vortherapie < 12 Monaten sprachen 74 % der Patienten auf eine Therapie mit Duvelisib an. Im Vergleichsarm Ofatumumab lag ein Gesamtansprechen nur bei 13 % der Patienten vor (RR = 5,82; 95 %-KI [2,688; 12,597]; p < 0,0001). Erhielten die Patienten über 12 Monate nach der vorherigen Therapie eine Behandlung, erzielten 82 % der Patienten im Duvelisib-Arm und 61 % im Ofatumumab-Arm ein Gesamtansprechen. Der Unterschied war signifikant zugunsten von Duvelisib (RR = 1,34; 95 %KI [1,047; 1,706], p = 0,0147 (Tabelle 4-117).

Tabelle 4-118: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen

| **Zeit bis zum Ansprechen (TTR)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,5168 |
| 02 | 0,9883 |
| 03 | 0,9997 |
| 04 | 0,1199 |
| 05 | 0,3316 |
| **06** | **<0,0001** |
| 07 | 0,5431 |
| 08 | 0,1329 |
| 09 | 0,5503 |
| 10 | 0,4440 |
| 11 | 0,4307 |
| 12 | 0,3380 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorherige Therapie < 12 Monate

| **Zeit bis zum Ansprechen (TTR)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Vorheriger Therapie < 12 Monate** | | | |
| Ja | N | 35 | 47 |
| | Ereignisse, n (%) | 26 (74) | 6 (13) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 3,25 [1,807; 5,322] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **8,60 [3,456; 21,418] p < 0,0001** | |
| Nein | N | 60 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 49 (82) | 33 (61) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 2,37 [1,840; 3,647] | 3,65 [2,168; 5,782] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,48 [0,939; 2,336] p = 0,0891 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Für das Subgruppenmerkmal „Vorheriger Therapie < 12 Monate“ trat für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-118).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen im Duvelisib-Arm betrug 3,25 Monate (95 %-KI [1,807; 5,322]) bei Patienten mit < 12 Monaten seit der vorherigen Therapie. Für den Ofatumumab-Arm ist der Median aufgrund der geringen Ereigniszahl (n < 10) nicht schätzbar. Bei Patienten mit ≥ 12 Monaten nach der vorherigen Therapie betrug die Zeit bis zum Ansprechen 2,37 Monate im Duvelisib-Arm (95 %-KI [1,840; 3,647]) und 3,65 Monate im Ofatumumab-Arm (95 %-KI [2,168; 5,782]) (Tabelle 4-119). Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant. Der Trend ging jedoch in die gleiche Effektrichtung im Vergleich zu Patienten mit < 12 Monaten seit der vorherigen Therapie (HR = 1,48; 95 %KI [0,939; 2,336]; p = 0,0891).

Tabelle 4-120: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Dauer des Ansprechens

| **Dauer des Ansprechens (DOR)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,1572 |
| 02 | 0,1055 |
| **03** | **0,0233** |
| 04 | 0,5760 |
| 05 | 0,1542 |
| 06 | 0,3453 |
| 07 | 0,8268 |
| 08 | 0,5443 |
| 09 | 0,5953 |
| 10 | 0,1581 |
| 11 | 0,2891 |
| 12 | 0,9106 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Geschlecht

| **Dauer des Ansprechens (DOR)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | N | 59 | 56 |
| | Ereignisse, n (%) | 30 (51) | 13 (23) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 10,28 [6,932; 12,255] | 10,91 [6,932; 11,105] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,88 [0,414; 1,864] p = 0,7353 | |
| Weiblich | N | 36 | 45 |
| | Ereignisse, n (%) | 13 (36) | 18 (40) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 23,95 [7,425; NA] | 7,56 [7,359; 9,429] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **0,36 [0,159; 0,823] p = 0,0118** | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär/früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ trat für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-120).

Bei weiblichen Patienten war die mediane Dauer des Ansprechens im Duvelisib-Arm mit 23,95 Monaten (95 %KI [7,425; NA]) signifikant länger als im Ofatumumab-Arm (7,56 Monate, 95 %-KI [7,359; 9,429]) (Tabelle 4-121). Somit verlängerte Duvelisib signifikant die Dauer des Ansprechens um 16,39 Monate (HR = 0,36; 95 %-KI [0,159; 0,823]; p = 0,0118) (Tabelle 4-120). Bei männlichen Patienten zeigte sich kein Unterschied (HR = 0,88; 95 %-KI [0,414; 1,864]; p = 0,7353) (Tabelle 4-120). Das Fehlen einer Signifikanz bei männlichen Patienten kann jedoch nicht als ein Fehlen eines Behandlungseffektes gewertet werden. Die DUO-Studie ist nicht für Gruppenunterschiede hinsichtlich des Geschlechts

gepowert. Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ kann eine mögliche Effektmodifikation nicht ausgeschlossen werden, wobei dies in der Gesamtschau keinen Einfluss auf die medizinische Entscheidung für oder gegen eine Duvelisib-Therapie hat.

Tabelle 4-122: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Geschätzte Rate des Gesamtansprechens nach Monaten

| **Gesamtansprechrate nach Monaten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,6348 |
| 02 | 0,5465 |
| 03 | 0,3300 |
| 04 | 0,1756 |
| 05 | 1,0000 |
| 06 | 0,8460 |
| 07 | 0,0771 |
| 08 | 0,3689 |
| 09 | 0,6767 |
| 10 | 0,1705 |
| 11 | 0,2211 |
| 12 | 0,2060 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Geschätzte Rate des Gesamtansprechens in Monaten“ zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-122).

#### 4.3.1.3.9.2.2 Bestes Gesamtansprechen

Für der Endpunkte „Vollständiges Ansprechen (CR)“ und „CR mit unvollständiger Knochenmarkserholung (CRi)“ wurde keine Analyse des Interaktionsterms der Subgruppen durchgeführt, da diese nicht den Anforderungen der Subgruppenanalyse entsprachen (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm, bei Ereignissen und Ereigniszeitanalysen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm).

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Partielles Ansprechen

| **Partielles Ansprechen (PR)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,9254 |
| 02 | 0,9377 |
| 03 | 0,5109 |
| 04 | 0,4754 |
| 05 | 0,9990 |
| **06** | **0,0024** |
| 07 | 0,8190 |
| 08 | 0,0575 |
| 09 | 0,9229 |
| 10 | 0,5310 |
| 11 | 0,5927 |
| 12 | 0,2188 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Partielles Ansprechen in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe Vorheriger Therapie < 12 Monate

| **Partielles Ansprechen (PR)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Vorheriger Therapie < 12 Monate** | | | |
| Ja | N | 35 | 47 |
| | Ereignisse, n (%) | 25 (71) | 6 (13) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **5,60 [2,575; 12,159] p < 0,0001** | |
| Nein | N | 60 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 49 (82) | 33 (61) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **1,34 [1,047; 1,706] p = 0,0147** | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Für das Subgruppenmerkmal „Vorheriger Therapie < 12 Monate“ trat für den Endpunkt „Partielles Ansprechen“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-123).

In beiden Subgruppen zeigte sich eine deutliche, signifikante Überlegenheit von Duvelisib gegenüber Ofatumumab. 71 % der Patienten mit < 12 Monaten vorheriger Therapie zeigten ein partielles Ansprechen auf eine Duvelisib-Therapie. Im Vergleichsarm Ofatumumab zeigten 13 % ein partielles Ansprechen (RR = 5,60; 95 %-KI [2,575; 12,159]; p < 0,0001) (Tabelle 4-124). Bei Patienten mit über 12 Monaten seit der vorherigen Therapie zeigten 82 % im Duvelisib-Arm ein partielles Ansprechen und im Ofatumumab-Arm 61 % (R = 1,34; 95 %-KI [1,047; 1,706]; p = 0,0147) (Tabelle 4-71).

Für den Endpunkt „PR mit Lymphozytose“ wurde keine Analyse des Interaktionsterms der Subgruppen durchgeführt, da dieser nicht den Anforderungen der Subgruppen Analyse entsprach (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm, bei Ereignissen und Ereigniszeitanalysen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm).

Tabelle 4-125: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Stabile Erkrankung

| **Stabile Erkrankung (SD)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,9645 |
| 02 | 0,5707 |
| 03 | 0,9694 |
| 04 | 0,7171 |
| 05 | 0,4149 |
| 06 | 0,1718 |
| 07 | 0,7086 |
| 08 | 0,5943 |
| 09 | 0,7291 |
| 10 | 0,7260 |
| 11 | 0,7372 |
| 12 | 0,7072 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Stabile Erkrankung“ zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (Tabelle 4-125).

Für den Endpunkt „Progrediente Erkrankung“ wurde keine Analyse des Interaktionsterms der Subgruppen durchgeführt, da dieser nicht den Anforderungen der Subgruppenanalyse entsprachen (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm, bei Ereignissen und Ereigniszeitanalysen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm).

#### 4.3.1.3.9.2.3 Lymphknoten-Ansprechen

Tabelle 4-126: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lymphknoten-Ansprechrate

| **Lymphknoten-Ansprechrate (LNRR)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,7359 |
| 02 | 0,8869 |
| 03 | 0,7171 |
| 04 | 0,6948 |
| 05 | 0,2914 |
| **06** | **0,0210** |
| 07 | 0,4968 |
| 08 | 0,5667 |
| 09 | 0,9393 |
| 10 | 0,7975 |
| **11** | **0,0231** |
| 12 | 0,1889 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Lymphknoten-Ansprechrate in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppen Vorherige Therapie < 12 Monate, Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)

| **Lymphknoten-Ansprechrate (LNRR)** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Vorherige Therapie < 12 Monate** | | | |
| Ja | N | 35 | 47 |
| | Ereignisse, n (%) | 30 (86) | 2 (4) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **20,14 [5,155; 78,702] p < 0,0001** | |
| Nein | N | 60 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 54 (90) | 12 (22) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **4,05 [2,442; 6,718] p < 0,0001** | |
| **Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 74 | 81 |
| | Ereignisse, n (%) | 67 (91) | 14 (17) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **5,24 [3,235; 8,483] p < 0,0001** | |
| Vorhanden | N | 21 | 20 |
| | Ereignisse, n (%) | 17 (81) | 0 (0) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **33,41 [2,143; 520,935] p < 0,0001** | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Lymphknoten-Ansprechrate“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale „Vorherige Therapie < 12 Monate“ und „Hochrisiko-Zytogenetik 17p Deletion“ (Tabelle 4-126).

Bezogen auf die Lymphknoten-Ansprechrate zeigte sich Duvelisib gegenüber Ofatumumab bei der Subgruppe von Patienten, deren Vortherapie ≥ 12 Monate zurück lag, signifikant überlegen (RR = 4,05; 95 %-KI [2,442; 6,718]; p < 0,0001) (Tabelle 4-127). Die LNRR betrug 90 % im Duvelisib-Arm und 22 % im Ofatumumab-Arm (Tabelle 4-127). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Patienten, mit < 12 Monate Vortherapie. Für diese Patienten lag die Ansprechrate bei 86 % im Duvelisib-Arm. Im Ofatumumab-Arm zeigte sich hingegen nur bei 2 Patienten (4 %) ein Ansprechen (RR = 20,14; 95 %-KI [5,155; 78,702]; p < 0,0001). Eine signifikante Überlegenheit von Duvelisib gegenüber Ofatumumab hinsichtlich der LNRR zeigte sich auch bei den Subgruppen mit oder ohne 17p Deletion (Tabelle 4-127). Bei Patienten, die keine 17p Deletion aufwiesen („Nicht vorhanden“), lag die LNRR bei 91 % nach Duvelisib-Behandlung. Hingegen wurde bei nur 17 % der Patienten im Ofatumumab-Arm ein Ansprechen beobachtet (RR = 5,24; 95 %-KI [3,235; 8,483]; p < 0,0001) (Tabelle 4-127). Bei Patienten mit einer 17p Deletion („Vorhanden“) zeigte keiner der 20 Patienten im Ofatumumab-Arm eine LNRR. Im Duvelisib-Arm lag die LNRR bei 81 % (RR = 33,41; 95 %-KI [2,143; 520,935]; p < 0,0001) (Tabelle 4-127).

Tabelle 4-128: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen

| **Zeit bis zur Lymphknoten-Ansprechen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,9676 |
| 02 | 0,8179 |
| 03 | 0,9617 |
| 04 | 0,4481 |
| 05 | 1,0000 |
| 06 | 0,0632 |
| 07 | 0,1153 |
| 08 | 0,3980 |
| **09** | **0,0402** |
| 10 | 0,5369 |
| 11 | 1,0000 |
| 12 | 0,9730 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Lymphknoten-Ansprechen zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „ECOG-Status“ (Tabelle 4-128). Die Daten erfüllten die Anforderungen der Subgruppenanalyse nicht (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm, bei Ereignissen und Ereigniszeitanalysen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm) und wurden deshalb nicht analysiert.

#### 4.3.1.3.9.3 Morbidität − PFS – RCT

Tabelle 4-129: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

| **Progressionsfreie Überlebensrate** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,9268 |
| 02 | 0,3011 |
| 03 | 0,0620 |
| 04 | 0,8558 |
| 05 | 0,3579 |
| 06 | 0,1943 |
| 07 | 0,3494 |
| 08 | 0,8518 |
| 09 | 0,8206 |
| 10 | 0,7936 |
| 11 | 0,8239 |
| **12** | **0,0019** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe IgHV Status

| **Progressionsfreie Überlebensrate** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **IgHV Status** | | | |
| Mutiert | N | 17 | 15 |
| | Ereignisse, n (%) | 12 (71) | 2 (13) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **5,29 [1,406; 19,941] p = 0,0011** | |
| Nicht mutiert | N | 65 | 70 |
| | Ereignisse, n (%) | 27 (42) | 20 (29) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,45 [0,909; 2,325] p = 0,1141 | |
| Nicht ermittelbar | N | 13 | 16 |
| | Ereignisse, n (%) | 1 (8) | 9 (56) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **0,14 [0,020; 0,944] p = 0,0062** | |

[a] RR, OR und ARR wurden mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR, OR, ARR und den dazugehörigen 95 % Konfidenzintervallen (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt. Der p-Wert der ARR wurde mittels Wald-Tests bestimmt.

ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Für das Subgruppenmerkmal „IgHV Status“ trat für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-129).

In der Subgruppe der Patienten mit IgHV Status „Mutiert“ hatten im Duvelisib-Arm 12 von 17 Patienten ein progressionsfreies Überleben (71 %). Im Vergleichsarm mit Ofatumumab hatten nur 2 von 15 Patienten (13 %) ein progressionsfreies Überleben. Es zeigte sich somit ein signifikanter Vorteil für Duvelisib (RR = 5,29; 95 %-KI [1,406; 19,941]; p = 0,0011) (Tabelle 4-130). Bei Patienten mit IgHV Status „Nicht mutiert“ zeigten 42 % der Patienten im Duvelisib-Arm ein progressionsfreies Überleben. Im Ofatumumab-Arm lag die progressionsfreie Überlebensrate bei 29 % (Tabelle 4-133). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (RR = 1,45; 95 %-KI [0,909; 2,325]; p = 0,1141), zeigte aber

in die gleiche Effektrichtung wie bei Patienten mit IgHV Status „Mutiert“ (Tabelle 4-133). Die Ergebnisse für Patienten mit IgHV Status „Nicht ermittelbar“ werden aufgrund der geringen Ereignisanzahl in beiden Armen (n < 10) nicht zur Bewertung herangezogen. In dieser Subgruppe hatte nur ein Patient im Duvelisib-Arm ein progressionsfreies Überleben im Vergleich zu 9 Patienten im Ofatumumab-Arm (RR = 0,14; 95 %-KI [0,020; 0,944]; p = 0,0062) (Tabelle 4-133).

Tabelle 4-131: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zur Progression

| **Zeit bis zur Progression** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4696 |
| 02 | 0,2131 |
| 03 | 0,0694 |
| 04 | 0,1708 |
| 05 | 0,0657 |
| 06 | 0,2914 |
| 07 | 0,9628 |
| 08 | 0,2774 |
| 09 | 0,4507 |
| 10 | 0,1295 |
| 11 | 0,3140 |
| 12 | 0,1015 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zur Progression“ (Tabelle 4-131) zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-132: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach Monaten

| **Progressionsfreies Überleben nach Monaten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,9693 |
| 02 | 0,1318 |
| 03 | 0,2995 |
| 04 | 0,5546 |
| 05 | 0,7964 |
| **06** | **0,0024** |
| **07** | **0,0070** |
| 08 | 0,2469 |
| 09 | 0,4106 |
| 10 | 0,3958 |
| 11 | 0,8741 |
| **12** | **0,0001** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben nach Monaten in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppen Vorherige Therapie < 12 Monate, Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga, IgHV Status

| **Progressionsfreie Überlebensrate nach Monaten** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| **Vorherige Therapie < 12 Monate** | | | | |
| Ja | | | | |
| 3 Monaten | 94 [78; 98] | n = 31 | 80 [64; 89] | n = 31 |
| 6 Monaten | 75 [57; 87] | n = 24 | 42 [26; 57] | n = 14 |
| 9 Monaten | 60 [41; 74] | n = 18 | 32 [17; 47] | n = 9 |
| 12 Monaten | 56 [37; 71] | n = 16 | 13 [3; 31] | n = 2 |
| 15 Monaten | 46 [28; 62] | n = 12 | 0 [NA; NA] | n = 0 |
| 18 Monaten | 38 [21; 55] | n = 10 | 0 [NA; NA] | n = 0 |
| Nein | | | | |
| 3 Monaten | 98 [88; 100] | n = 57 | 94 [83; 98] | n = 47 |
| 6 Monaten | 85 [73; 92] | n = 44 | 84 [70; 91] | n = 38 |
| 9 Monaten | 82 [68; 90] | n = 42 | 70 [54; 81] | n = 30 |
| 12 Monaten | 66 [52; 77] | n = 34 | 47 [31; 60] | n = 20 |
| 15 Monaten | 56 [42; 68] | n = 27 | 11 [4; 23] | n = 4 |
| 18 Monaten | 44 [30; 58] | n = 13 | 8 [2; 20] | n = 2 |
| **Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga** | | | | |
| Nicht vorhanden | | | | |
| 3 Monaten | 97 [88; 99] | n = 62 | 92 [81; 96] | n = 55 |
| 6 Monaten | 83 [71; 91] | n = 47 | 71 [57; 81] | n = 39 |
| 9 Monaten | 75 [61; 84] | n = 42 | 59 [45; 71] | n = 29 |
| 12 Monaten | 66 [52; 76] | n = 37 | 38 [24; 51] | n = 16 |
| 15 Monaten | 53 [39; 65] | n = 27 | 10 [3; 23] | n = 3 |

| **Progressionsfreie Überlebensrate nach Monaten** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| 18 Monaten | 44 [30; 57] | n = 15 | 7 [1; 19] | n = 2 |
| Vorhanden | | | | |
| 3 Monaten | 96 [76; 99] | n = 26 | 80 [60; 90] | n = 23 |
| 6 Monaten | 78 [57; 89] | n = 21 | 54 [34; 70] | n = 13 |
| 9 Monaten | 70 [49; 84] | n = 18 | 42 [23; 59] | n = 10 |
| 12 Monaten | 54 [34; 71] | n = 13 | 25 [10; 43] | n = 6 |
| 15 Monaten | 50 [30; 68] | n = 12 | 4 [0; 18] | n = 1 |
| 18 Monaten | 38 [19; 56] | n = 8 | 4 [0; 18] | n = 0 |
| **IgHV Status** | | | | |
| Mutiert | | | | |
| 3 Monaten | 92 [57; 99] | n = 12 | 80 [50; 93] | n = 12 |
| 6 Monaten | 85 [51; 96] | n = 7 | 80 [50; 93] | n = 12 |
| 9 Monaten | 85 [51; 96] | n = 7 | 73 [44; 89] | n = 11 |
| 12 Monaten | 73 [35; 91] | n = 6 | 47 [21; 69] | n = 7 |
| 15 Monaten | 48 [16; 75] | n = 4 | 18 [3; 41] | n = 2 |
| 18 Monaten | 48 [16; 75] | n = 2 | 9 [1; 32] | n = 1 |
| Nicht mutiert | | | | |
| 3 Monaten | 98 [90; 100] | n = 64 | 91 [80; 96] | n = 56 |
| 6 Monaten | 84 [73; 91] | n = 52 | 64 [51; 75] | n = 37 |
| 9 Monaten | 76 [63; 85] | n = 46 | 50 [36; 62] | n = 26 |
| 12 Monaten | 64 [51; 75] | n = 38 | 29 [18; 42] | n = 13 |
| 15 Monaten | 58 [44; 69] | n = 31 | 3 [0; 13] | n = 1 |
| 18 Monaten | 49 [36; 62] | n = 21 | 3 [0; 13] | n = 0 |
| Nicht ermittelbar | | | | |

| **Progressionsfreie Überlebensrate nach Monaten** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| 3 Monaten | 92 [57; 99] | n = 12 | 83 [48; 96] | n = 10 |
| 6 Monaten | 69 [37; 87] | n = 9 | 46 [13; 74] | n = 3 |
| 9 Monaten | 54 [25; 76] | n = 7 | 46 [13; 74] | n = 2 |
| 12 Monaten | 46 [19; 70] | n = 6 | 46 [13; 74] | n = 2 |
| 15 Monaten | 31 [9; 55] | n = 4 | 23 [1; 60] | n = 1 |
| 18 Monaten | 0 [NA; NA] | n = 0 | 23 [1; 60] | n = 1 |

[a] Die Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KIs wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Für die Subgruppenmerkmale „Vorherige Therapie < 12 Monate“, „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ und „IgHV Status“ trat für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben nach Monaten“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-132).

Zur Bewertung wurden nur Daten mit (n ≥ 10 Patienten) in beiden Behandlungsarmen herangezogen. Bei Patienten mit < 12 Monaten seit der vorherigen Therapie zeigte sich Duvelisib mit einer progressionsfreien Überlebensrate von 75 % (95 %-KI [57; 87]) nach 6 Monaten gegenüber Ofatumumab überlegen (42 %; 95 %-KI [26; 57]) (Tabelle 4-133). Bei Patienten mit ≥ 12 Monaten seit der vorherigen Therapie zeigte sich nach 6 Monaten jedoch kein Unterschied hinsichtlich der geschätzten progressionsfreien Überlebensrate. Diese lag im Duvelisib-Arm bei 85 % (95 %-KI [73; 92]) und im Ofatumumab-Arm bei 84 % (95 %-KI [70; 91]) (Tabelle 4-133). Nach 12 Monaten zeigte sich Duvelisib gegenüber Ofatumumab mit einer geschätzten progressionsfreien Überlebensrate von 66 % überlegen (95 %-KI [52; 77]). Im Ofatumumab-Arm lag die progressionsfreie Überlebensrate bei 47 %, 95 %-KI [31; 60]) (Tabelle 4-133).

In der Subgruppe, in der kein „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ vorhanden war, zeigte sich nach 12 Monaten eine progressionsfreie Überlebensrate von 66 % (95 %-KI [52; 76]) im Vergleich zu 38 % (95 %-KI [24; 51] im Ofatumumab-Arm (Tabelle 4-133). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei der Subgruppe, in der ein „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-

Analoga“ vorhanden war. Hier lag eine progressionsfreie Überlebensrate von 70 % (95 %-KI [49; 84]) für Duvelisib und 42 % (95 %-KI [23; 59]) für Ofatumumab nach 9 Monaten vor.

Eine Duvelisib-Behandlung war auch für Patienten mit IgHV Status „Nicht mutiert“ hinsichtlich der progressionsfreien Überlebensrate nach 12 Monaten gegenüber Ofatumumab überlegen (64 %, 95 %-KI [51; 75] vs. 29 %, 95 %-KI [18; 42]) (Tabelle 4-133). Für Patienten mit IgHV Status „Nicht ermittelbar“ konnte die progressionsfreie Überlebensrate aufgrund der geringen Gruppengröße (n < 10) nur nach 3 Monaten bewertet werden. Im Duvelisib-Arm betrug die progressionsfreie Überlebensrate 92 % (95 %-KI [57; 99]) und im Ofatumumab-Arm 83 % (95 %-KI [48; 96]) (Tabelle 4-133). Auch für Patienten mit IgHV Status „Mutiert“ lag die progressionsfreie Überlebensrate nach 3 Monaten bei 92 % (95 %-KI [57; 99]) im Duvelisib-Arm und bei 80 % (95%-KI [50; 93]) im Ofatumumab-Arm.

Tabelle 4-134: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben

| **Ereignisfreies Überleben** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,7438 |
| 02 | 0,4511 |
| 03 | 0,3726 |
| 04 | 0,9470 |
| 05 | 0,9244 |
| 06 | 0,3244 |
| 07 | 0,0941 |
| 08 | 0,8135 |
| 09 | 0,5605 |
| 10 | 0,7226 |
| 11 | 0,3126 |
| **12** | **0,0363** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppe IgHV Status

| **Ereignisfreie Überlebensrate** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **IgHV Status** | | | |
| Mutiert | N | 17 | 15 |
| | Ereignisse, n (%) | 10 (59) | 1 (7) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **8,82 [1,275; 61,084] p = 0,0019** | |
| Nicht mutiert | N | 65 | 70 |
| | Ereignisse, n (%) | 23 (35) | 11 (16) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **2,25 [1,194; 4,246] p = 0,0085** | |
| Nicht ermittelbar | N | 13 | 16 |
| | Ereignisse, n (%) | 1 (8) | 4 (25) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,31 [0,039; 2,427] p = 0,2198 | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Für das Subgruppenmerkmal „IgHV Status“ trat für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ ein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (Tabelle 4-134).

In der Subgruppe mit IgHV Status „Nicht mutiert“ zeigten 35 % der Patienten im Duvelisib-Arm und 16 % der Patienten im Ofatumumab-Arm ein ereignisfreies Überleben (Tabelle 4-135). Somit zeigte sich Duvelisib gegenüber Ofatumumab signifikant überlegen (RR = 2,25; 95 %-KI [1,194; 4,246]; p = 0,0085) (Tabelle 4-135). Ähnlich Ergebnisse zeigten sich in den Subgruppen mit IgHV Status „Mutiert“ (RR = 8,82; 95 %-KI [1,275; 61,084]; p = 0,0019). Im Duvelisib-Arm hatten 59 % der Patienten (n = 10) ein ereignisfreies Überleben im Vergleich zu 7 % (n = 1) im Ofatumumab-Arm (Tabelle 4-135). In der Kategorie IgHV Status „Nicht ermittelbar“ traten < 10 Ereignisse in beiden Armen auf und die Ergebnisse sind daher nicht aussagekräftig.

Tabelle 4-136: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Ereignis (EFS)

| **Zeit bis zum Ereignis (EFS)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4947 |
| 02 | 0,2111 |
| 03 | 0,3006 |
| 04 | 0,3187 |
| 05 | 0,4540 |
| 06 | 0,1644 |
| 07 | 0,8597 |
| 08 | 0,1456 |
| 09 | 0,4658 |
| 10 | 0,0890 |
| 11 | 0,4243 |
| 12 | 0,1294 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Zeit bis zum Ereignis (EFS)“ (Tabelle 4-131) zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-137: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben nach Monaten

| **Ereignisfreies Überleben nach Monaten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,7585 |
| 02 | 0,2205 |
| 03 | 0,8026 |
| 04 | 0,3533 |
| 05 | 0,2246 |
| **06** | **0,0315** |
| **07** | **0,0164** |
| 08 | 0,6137 |
| 09 | 0,6412 |
| 10 | 0,8786 |
| 11 | 0,4131 |
| **12** | **0,0044** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben nach Monaten in RCT DUO mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Subgruppen Vorherige Therapie < 12 Monate, Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga, IgHV Status

| **Ereignisfreie Überlebensrate nach Monaten** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **mITT<br>DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| **Vorherige Therapie < 12 Monate** | | | | |
| Ja | | | | |
| 3 Monaten | 94 [78; 98] | n = 31 | 76 [61; 87] | n = 32 |
| 6 Monaten | 75 [57; 87] | n = 24 | 36 [22; 50] | n = 14 |
| 9 Monaten | 60 [41; 74] | n = 19 | 28 [16; 42] | n = 11 |
| 12 Monaten | 53 [35; 69] | n = 17 | 12 [4; 24] | n = 4 |
| 15 Monaten | 41 [24; 57] | n = 12 | 0 [NA; NA] | n = 0 |
| 18 Monaten | 34 [18; 50] | n = 10 | 0 [NA; NA] | n = 0 |
| Nein | | | | |
| 3 Monaten | 98 [88; 100] | n = 57 | 94 [83; 98] | n = 47 |
| 6 Monaten | 86 [73; 93] | n = 45 | 80 [66; 89] | n = 39 |
| 9 Monaten | 80 [67; 88] | n = 42 | 63 [48; 75] | n = 31 |
| 12 Monaten | 65 [50; 76] | n = 34 | 41 [27; 54] | n = 20 |
| 15 Monaten | 55 [41; 67] | n = 27 | 11 [4; 22] | n = 5 |
| 18 Monaten | 44 [29; 57] | n = 15 | 7 [2; 16] | n = 2 |
| **Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga** | | | | |
| Nicht vorhanden | | | | |
| 3 Monaten | 97 [88; 99] | n = 62 | 92 [81; 96] | n = 55 |
| 6 Monaten | 84 [72; 91] | n = 48 | 68 [55; 78] | n = 40 |
| 9 Monaten | 73 [60; 83] | n = 42 | 54 [41; 66] | n = 32 |
| 12 Monaten | 64 [51; 75] | n = 37 | 32 [20; 44] | n = 18 |

| **Ereignisfreie Überlebensrate nach Monaten** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| 15 Monaten | 52 [39; 64] | n = 27 | 9 [3; 18] | n = 4 |
| 18 Monaten | 43 [30; 56] | n = 16 | 4 [1; 13] | n = 2 |
| Vorhanden | | | | |
| 3 Monaten | 96 [76; 99] | n = 26 | 75 [57; 87] | n = 24 |
| 6 Monaten | 78 [57; 89] | n = 21 | 44 [27; 60] | n = 13 |
| 9 Monaten | 70 [49; 84] | n = 19 | 34 [18; 50] | n = 10 |
| 12 Monaten | 52 [32; 69] | n = 14 | 20 [8; 36] | n = 6 |
| 15 Monaten | 44 [26; 62] | n = 12 | 3 [0; 15] | n = 1 |
| 18 Monaten | 33 [17; 51] | n = 9 | 3 [0; 15] | n = 0 |
| **IgHV Status** | | | | |
| Mutiert | | | | |
| 3 Monaten | 92 [57; 99] | n = 12 | 80 [50; 93] | n = 12 |
| 6 Monaten | 85 [51; 96] | n = 8 | 80 [50; 93] | n = 12 |
| 9 Monaten | 74 [38; 91] | n = 7 | 73 [44; 89] | n = 11 |
| 12 Monaten | 63 [28; 85] | n = 6 | 47 [21; 69] | n = 7 |
| 15 Monaten | 42 [13; 69] | n = 4 | 20 [5; 42] | n = 3 |
| 18 Monaten | 42 [13; 69] | n = 2 | 7 [0; 26] | n = 1 |
| Nicht mutiert | | | | |
| 3 Monaten | 98 [90; 100] | n = 64 | 88 [77; 94] | n = 57 |
| 6 Monaten | 84 [73; 91] | n = 52 | 61 [48; 72] | n = 38 |
| 9 Monaten | 76 [64; 85] | n = 47 | 45 [33; 57] | n = 28 |
| 12 Monaten | 63 [50; 74] | n = 39 | 24 [14; 35] | n = 14 |
| 15 Monaten | 55 [42; 66] | n = 31 | 2 [0; 10] | n = 1 |

| **Ereignisfreie Überlebensrate nach Monaten** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **mITT DUO (IPI-145-07)** | **Behandlungsarm** | | | |
| | **Duvelisib 25 mg BID** | | **Ofatumumab** | |
| | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** | **Geschätzte Rate in %, [95 %-KI][a]** | **Patienten unter Risiko** |
| 18 Monaten | 47 [34; 59] | n = 23 | 2 [0; 10] | n = 0 |
| Nicht ermittelbar | | | | |
| 3 Monaten | 92 [57; 99] | n = 12 | 83 [48; 96] | n = 10 |
| 6 Monaten | 69 [37; 87] | n = 9 | 25 [6; 50] | n = 3 |
| 9 Monaten | 54 [25; 76] | n = 7 | 25 [6; 50] | n = 3 |
| 12 Monaten | 46 [19; 70] | n = 6 | 25 [6; 50] | n = 3 |
| 15 Monaten | 31 [9; 55] | n = 4 | 8 [1; 31] | n = 1 |
| 18 Monaten | 0 [NA; NA] | n = 0 | 8 [1; 31] | n = 1 |

[a] Die Raten der Ereignisfreien Patienten wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt. Die KIs wurden unter Anwendung der komplementären log-log Methode berechnet.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten unter Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben nach Monaten“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale „Vorherige Therapie < 12 Monate“, „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ und „IgHV Status“ (Tabelle 4-137).

Zur Bewertung werden nur Ergebnisse mit (n ≥ 10) Patienten in beiden Behandlungsarmen herangezogen. In der Subgruppe „Vorherige Therapie < 12 Monate“ hatten 60 % der Patienten nach 9 Monaten ein ereignisfreies Überleben (95 %-KI ([41; 74]) im Duvelisib-Arm (Tabelle 4-138). Die ereignisfreie Überlebensrate im Ofatumumab-Arm betrug zu diesem Zeitpunkt nur 28 % (95 %-KI [16; 42]) (Tabelle 4-138). Ebenso zeigte sich Duvelisib gegenüber Ofatumumab hinsichtlich der ereignisfreien Überlebensrate bei der Subgruppe von Patienten, deren vorherige Therapie ≥ 12 Monate zurück lag, überlegen. Nach 9 Monaten zeigten 80 % (95 %-KI [67; 88]) im Duvelisib-Arm und 63 % [48; 75]) im Ofatumumab-Arm ein ereignisfreies Überleben (Tabelle 4-138). Nach 12 Monaten betrug die ereignisfreie Überlebensrate noch 65 % (95 %-KI

[50; 76]) im Duvelisib-Arm, verglichen zu 41 % (95 %-KI [27; 54]) nach Ofatumumab-Behandlung (Tabelle 4-138).

Bei der Subgruppe ohne „refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ lag die ereignisfreie Überlebensrate nach 12 Monaten im Duvelisib-Arm bei 64 % (95 %-KI [51; 75]) (Tabelle 4-138). Im Ofatumumab-Arm hatten nur 32 % (95 %-KI [20; 44]) der Patienten ein ereignisfreies Überleben. Bei Patienten mit refraktärem /frühem Rezidiv lag die ereignisfreie Überlebensrate zu Monat 9 bei 70 % (95 %-KI [49; 84]) im Duvelisib-Arm und bei 34 % (95 %-KI [18; 50]) im Ofatumumab-Arm (Tabelle 4-138).

Nach 3 Monaten zeigten 92 % (95 %-KI [57; 99]) der Patienten mit IgHV Status „mutiert“ ein ereignisfreies Überleben im Duvelisib-Arm, im Vergleich zu 80 % (95 %-KI [50; 93]) im Ofatumumab-Arm (Tabelle 4-138). Auch bei Patienten mit IgHV Status „nicht mutiert“ verbesserte Duvelisib die ereignisfreie Überlebensrate (Monat 12: 63 % (95 %-KI [50; 74]) vs. 24 % [14; 35]) (Tabelle 4-138). Für die Subgruppe mit IgHV Status „nicht ermittelbar“ kann aufgrund der geringen Patientenanzahl nur Monat 3 berücksichtigt werden. Hier lag die ereignisfreie Überlebensrate bei 92 % (95 %-KI [57; 99]) für Duvelisib und bei 83 % (95 %-KI [48; 96]) für Ofatumumab (Tabelle 4-138).

#### 4.3.1.3.9.4 Morbidität − B-Symptomatik – RCT

Hinsichtlich des Morbiditätsendpunktes B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) zeigten sich keine Hinweise auf eine Effektmodifikation in den Subgruppenmerkmalen. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.9.5 Morbidität − EQ-5D-VAS – RCT

Tabelle 4-139: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im VAS-Score (EQ-5D)

| **Veränderung im VAS-Score (EQ-5D)** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,7363 |
| 02 | 0,4633 |
| **03** | **0,0069** |
| **04** | **0,0011** |
| 05 | 0,0692 |
| 06 | 0,0697 |
| 07 | 0,2255 |
| 08 | 0,1865 |
| 09 | 0,7494 |
| 10 | 0,9411 |
| 11 | 0,1890 |
| **12** | **0,0378** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung im VAS-Score (EQ-5D)“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“, „Herkunft“ und „IgHV Status“ (Tabelle 4-139). Die Ergebnisse der Hauptanalyse zeigten, dass bis zu Zyklus 5 in beiden Behandlungsarmen eine Rücklaufquote von ≥ 70 % vorlag (Tabelle 4-45). Für die Subgruppenanalyse werden deshalb auch nur Daten bis zu Zyklus 5 zur Bewertung herangezogen.

Für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ lag die Rücklaufquote bei männlichen Patienten zu Zyklus 5 im Duvelisib-Arm bei 68 % und im Ofatumumab-Arm bei 71 %. Bei weiblichen Patienten lag die Rücklaufquote im Duvelisib-Arm bei 84 % und im Ofatumumab-Arm bei 68 %. In beiden Subgruppen zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G).

Das Subgruppenmerkmal „Herkunft“ entspricht nicht den geforderten Kriterien der Subgruppenanalyse und wird deshalb nicht analysiert. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.
Für das Subgruppenmarkmal „IgHV Status“ lag in der Subgruppe IgHV Status „Mutiert“ die Rücklaufquote zu Zyklus 5 bei 59 % im Duvelisib-Arm und bei 85 % im Ofatumumab-Arm. In der Subgruppe „Nicht mutiert“ lag sie bei 80 % für Duvelisib und 75 % für Ofatumumab. In der Subgruppe „IgHV Status nicht ermittelbar“ lag die Rücklaufquote im Duvelisib-Arm bei 64 % und im Ofatumumab-Arm bei 38 %. In keiner der drei Subgruppen zeigte sich ein klinisch relevanter oder signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.9.6 Lebensqualität − FACIT-F – RCT

Tabelle 4-140: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Veränderung im FACIT-F

| **Veränderung im FACIT-F Subgruppen Fatigue Score** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,3535 |
| **02** | **0,0001** |
| 03 | 0,8253 |
| **04** | **0,0002** |
| 05 | 0,1508 |
| 06 | 0,1165 |
| 07 | 0,2946 |
| 08 | 0,8619 |
| 09 | 0,0991 |
| **10** | **0,0014** |
| **11** | **0,0239** |
| **12** | **<0,0001** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezüglich des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Veränderung im FACIT-F“ zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale „Region“, „Herkunft“, „17p Deletion oder TP53-Mutation“, „Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)“ und „IgHV Status“. Die Hauptanalyse der Daten zeigte, dass bis zu Zyklus 5 in

beiden Behandlungsarmen eine Rücklaufquote ≥ 70 % vorlag (Tabelle 4-48). Zur Bewertung der Subgruppenanalyse wurde dementsprechend die Daten zur Veränderung im FACIT-F zu Zyklus 5 herangezogen.

Für das Subgruppenmerkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ liegt die Rücklaufquote für die Subgruppe „Keine von beiden vorhanden“ bei 70 % im Duvelisib-Arm und bei 73 % im Ofatumumab-Arm. In der Subgruppe „Eine oder beide vorhanden“ betrug sie unter Duvelisib 82 % und unter Ofatumumab 67 %. In der Subgruppe „Nicht ermittelbar“ betrug die Rücklaufquote 78 % im Duvelisib-Arm und 64 % im Ofatumumab-Arm. In keiner der Subgruppen zeigte sich ein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für das Subgruppenmerkmal „Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)“ zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Rücklaufquote lag für die Subgruppe „Nicht vorhanden“ bei 75 % im Duvelisib-Arm und bei 74 % im Ofatumumab-Arm. Für die Subgruppe „Vorhanden“ lag die Rücklaufquote bei 74 % unter Duvelisib und bei 56 % für Ofatumumab.

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals „IgHV Status“ zeigte sich für die Subgruppe „Mutiert“ eine Rücklaufquote von 67 % unter Duvelisib und von 77 % unter Ofatumumab. Für die Subgruppe „Nicht mutiert“ lag die Rücklaufquote bei 79 % im Duvelisib-Arm und bei 75 % im Ofatumumab-Arm. Patienten der Subgruppe „IgHV Status nicht ermittelbar“ zeigten unter Duvelisib eine Rücklaufquote von 64 % und unter Ofatumumab 43 %. Auch hier zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied.

Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G. Die Subgruppenmerkmale „Region“ und „Herkunft“ entsprechen nicht den geforderten Kriterien der Subgruppenanalyse und werden deshalb nicht analysiert.

#### 4.3.1.3.9.7 Sicherheit − RCT

##### 4.3.1.3.9.7.1 Gesamtrate UE

Für die Ergebnisse des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen werden für den Endpunkt Gesamtrate an UE nur signifikante Ergebnisse und Effektmodifikatoren dargestellt. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Hinsichtlich der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Patienten mit mindestens einem UE“ trat kein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (siehe Anhang 4-G).

Im folgenden Abschnitt werden die Subgruppen-Interaktionstests für das Auftreten von mindestens einem UE nach SOC und PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat, dargestellt. Weiter dargestellt und diskutiert werden nur signifikante Interaktionstests, die gesamte Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-141: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PT Infektion der oberen Atemwege bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Infektion der oberen Atemwege** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,3204 |
| 06 | 0,9798 |
| 07 | 0,5812 |
| 08 | 0,6569 |
| 11 | 0,7829 |
| **12** | **0,0240** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für eine Infektion der oberen Atemwege ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „IgHV Status“ auf (Tabelle 4-141). In den drei Subgruppen zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-142: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4606 |
| 03 | 0,8366 |
| 06 | 0,7262 |
| **07** | **0,0444** |
| 08 | 0,9537 |
| 10 | 0,3902 |
| 11 | 0,4182 |
| 12 | 0,9443 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga

| **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 66 | 63 |
| | Ereignisse, n (%) | 32 (48) | 28 (44) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,09 [0,752; 1,582] p = 0,6456 | |
| Vorhanden | N | 27 | 35 |
| | Ereignisse, n (%) | 21 (78) | 10 (29) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **2,72 [1,553; 4,772] p = 0,0001** | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für UEs nach SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems der Subgruppen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ auf (Tabelle 4-142). Patienten der Subgruppe refraktäres / Rezidiv auf Purin-analoga „Vorhanden“ hatten ein signifikant höheres Risiko für ein UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem (RR = 2,72; 95 %-KI [1,553; 4,772]; p = 0,0001) (Tabelle 4-143). Bei Patienten der Subgruppe refraktäres / Rezidiv auf Purin-Analoga „Nicht vorhanden“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-143).

Tabelle 4-144: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PT Anämie bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Anämie** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,2413 |
| 03 | 0,0759 |
| 06 | 0,3071 |
| 07 | 0,1364 |
| 08 | 0,6162 |
| **10** | **0,0383** |
| 11 | 0,6064 |
| 12 | 0,5473 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt PT Anämie bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: 17p Deletion oder TP53-Mutation

| **Anämie** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **17p Deletion oder TP53-Mutation** | | | |
| Keine von beiden vorhanden | N | 48 | 55 |
| | Ereignisse, n (%) | 11 (23) | 3 (5) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **4,20 [1,245; 14,181] p = 0,0099** | |
| Eine oder beide vorhanden | N | 27 | 29 |
| | Ereignisse, n (%) | 9 (33) | 5 (17) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,93 [0,741; 5,046] p = 0,1646 | |
| Nicht ermittelbar | N | 18 | 14 |
| | Ereignisse, n (%) | 0 (0) | 2 (14) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,16 [0,008; 3,047] p = 0,1520 | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für UEs nach PT Anämie der Subgruppen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ auf (Tabelle 4-144). Patienten mit 17p Deletion oder TP53-Mutationsstatus „Keine von beiden vorhanden“ hatten ein signifikant höheres Risiko für ein UE nach PT Anämie unter Duvelisib (RR = 4,20; 95 %-KI [1,245; 14,181]; p = 0,0099). (Tabelle 4-145). In den anderen beiden Subgruppen („Eine oder beide vorhanden“ und „Nicht ermittelbar“) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-145).

Tabelle 4-146: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SOC Augenerkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Augenerkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| **03** | **0,0222** |
| 08 | 0,9998 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt SOC Augenerkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe Geschlecht

| **Augenerkrankungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | N | 57 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 10 (18) | 0 (0) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **19,91 [1,195; 331,744] p = 0,0021** | |
| Weiblich | N | 36 | 44 |
| | Ereignisse, n (%) | 2 (6) | 2 (5) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,22 [0,181; 8,252] p = 0,8366 | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für UEs nach SOC Augenerkrankungen der Subgruppen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ auf (Tabelle 4-146). Männliche

Patienten im Duvelisib-Arm hatten ein signifikant höheres Risiko für Augenerkrankungen (RR = 19,91; 95 %-KI [1,195; 331,744]; p = 0,0021) im Vergleich zu männlichen Patienten im Ofatumumab-Arm. Bei Frauen zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings traten in dieser Subgruppe < 10 Ereignisse in beiden Armen auf und die Ergebnisse sind nur eingeschränkt bewertbar (Tabelle 4-147).

Tabelle 4-148: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Untersuchungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4248 |
| 03 | 0,1916 |
| 06 | 0,3146 |
| 07 | 0,6133 |
| 08 | 0,3925 |
| **10** | **0,0169** |
| 11 | 0,0836 |
| 12 | 0,1669 |

[a]Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe 17p Deletion oder TP53-Mutation

| **Untersuchungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **17p Deletion oder TP53-Mutation** | | | |
| Keine von beiden vorhanden | N | 48 | 55 |
| | Ereignisse, n (%) | 19 (40) | 8 (15) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **2,72 [1,312; 5,645] p = 0,0039** | |
| Eine oder beide vorhanden | N | 27 | 29 |
| | Ereignisse, n (%) | 7 (26) | 9 (31) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,84 [0,362; 1,930] p = 0,6724 | |
| Nicht ermittelbar | N | 18 | 14 |
| | Ereignisse, n (%) | 7 (39) | 0 (0) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **11,84 [0,734; 191,173] p = 0,0136** | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

BID: zweimal täglich; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit mindestens einem UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für UEs nach SOC Untersuchungen Interaktionstest der Subgruppen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ auf (Tabelle 4-148). In der Subgruppe „Keine von beiden vorhanden“ hatten Patienten im Duvelisib-Arm ein signifikant höheres Risiko für ein UE nach SOC Untersuchungen (RR = 2,72; 95 %-KI [1,312; 5,645]; p = 0,0039) (Tabelle 4-149). In der Subgruppe „Eine oder beide vorhanden“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppe „Nicht ermittelbar“ traten im Duvelisib-Arm 7 Ereignisse (39 %) auf. Im Ofatumumab-Arm gab es keine Ereignisse (R = 11,84; 95 %-KI [0,734; 191,173]; p = 0,0136) (Tabelle 4-149).

#### 4.3.1.3.9.7.2 TTE: UE

Hinsichtlich der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum 1. UEs“ trat kein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (siehe Anhang 4-G).

Im folgenden Abschnitt wird der Interaktionstest der Subgruppen für den Endpunkt Zeit bis um 1. UEs nach SOC und PT, das bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftrat, dargestellt. Es werden nur signifikante Interaktionstests gezeigt, die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-150: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,3855 |
| **03** | **0,0273** |
| 06 | 0,4607 |
| 07 | 0,1483 |
| 08 | 0,1882 |
| 10 | 0,2824 |
| 11 | 0,3617 |
| **12** | **0,0150** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppen Geschlecht, IgHV

| **Zeit bis zum 1. UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | N | 57 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 45 (79) | 18 (33) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 4,47 [3,023; 5,947] | NA [4,961; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **1,89 [1,055; 3,376] p = 0,0297** | |
| Weiblich | N | 36 | 44 |
| | Ereignisse, n (%) | 29 (81) | 25 (57) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 6,47 [3,351; 9,166] | 4,37 [2,037; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,68 [0,361; 1,299] p = 0,2434 | |
| **IgHV Status** | | | |
| Mutiert | N | 15 | 15 |
| | Ereignisse, n (%) | 12 (80) | 4 (27) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 2,92 [0,920; 9,002] | NA [1,051; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **3,87 [0,994; 15,062] p = 0,0385** | |
| Nicht mutiert | N | 65 | 69 |
| | Ereignisse, n (%) | 52 (80) | 29 (42) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 5,29 [4,107; 7,852] | NA [3,614; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,20 [0,728; 1,971] p = 0,4760 | |
| Nicht ermittelbar | N | 13 | 14 |
| | Ereignisse, n (%) | 10 (77) | 10 (71) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 6,93 [2,563; 18,398] | 2,79 [0,920; 5,848] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **0,31 [0,093; 1,011] p = 0,0405** | |

| **Zeit bis zum 1. UE Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| [a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.<br><br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich<br><br>Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33] | | |

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ und „IgHV Status“ auf (Tabelle 4-150). Bezogen auf das Subgruppenmerkmal Geschlecht lag das HR für männliche Patienten bei 1,89 (95 %-KI [1,055; 3,376]; p = 0,0297) (Tabelle 4-151). Im Duvelisib-Arm betrug die mediane Zeit 4,47 Monate (95 %-KI [3,023; 5,947]), im Ofatumumab war sie zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht schätzbar. Bei weiblichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,68; 95 %-KI [0,361; 1,299]; p = 0,2434) (Tabelle 4-151). Bei Patienten mit IgHV Status „Mutiert“ lag das HR bei 3,87 (95 %-KI [0,994; 15,062]; p = 0,0385). Bei Patienten mit IgHV Status „Nicht mutiert“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,20; 95 %-KI [0,728; 1,971]; p = 0,4760). Bei Patienten mit IgHV Status „Nicht ermittelbar“ zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Duvelisib (HR: 0,31; 95 %-KI [0,093; 1,011]; p = 0,0405) (Tabelle 4-151).

Tabelle 4-152: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach PT Infektion der oberen Atemwege bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Infektion der oberen Atemwege** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4282 |
| 06 | 0,9209 |
| 07 | 0,8783 |
| 08 | 0,3659 |
| 11 | 0,5101 |
| **12** | **0,0083** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für den PT Infektionen der oberen Atemwege ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „IgHV Status“ auf (Tabelle 4-152). In den Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und der Median konnte noch nicht geschätzt werden (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-153: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach PT Anämie bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Anämie** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,1657 |
| 03 | 0,0697 |
| 06 | 0,2937 |
| 07 | 0,1521 |
| 08 | 0,6541 |
| **10** | **0,0276** |
| 11 | 0,9521 |
| 12 | 0,3752 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT“ trat beim PT Anämie ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ auf (Tabelle 4-153). In den Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-154: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,2175 |
| 03 | 0,1807 |
| 06 | 0,0704 |
| 07 | 0,5500 |
| 08 | 0,1468 |
| **10** | **0,0203** |
| **11** | **0,0259** |
| 12 | 0,2303 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT“ trat bei der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale „17p Deletion oder TP53-Mutation“ und „17p Deletion“ auf (Tabelle 4-154). In den Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-155: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Augenerkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Augenerkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| **03** | **0,0287** |
| 08 | 1,0000 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT“ trat bei der SOC Augenerkrankung ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ auf (Tabelle 4-155). In den Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-156: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,1740 |
| 03 | 0,2859 |
| 06 | 0,2103 |
| 07 | 0,5367 |
| 08 | 0,9725 |
| 10 | 0,2601 |
| **11** | **0,0433** |
| 12 | 0,5702 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)

| **Zeit bis zum 1. UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 73 | 80 |
| | Ereignisse, n (%) | 55 (75) | 24 (30) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 3,81 [1,840; 7,326] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **1,94 [1,165; 3,244] p = 0,0097** | |
| Vorhanden | N | 20 | 18 |
| | Ereignisse, n (%) | 13 (65) | 8 (44) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 9,36 [1,643; 20,074] | NA [0,296; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,57 [0,195; 1,680] p = 0,3040 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Hochrisiko-Zytogenetik (17p-Deletion)“ auf (Tabelle 4-156). In der Subgruppe Hochrisiko Zytogenetik „Nicht vorhanden“ lag das HR bei 1,94 (95 KI [1,165; 3,244]; p = 0,0097) (Tabelle 4-157). Im Duvelisib-Arm lag die mediane Zeit bis zum Erleiden von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes bei 3,81 Monaten (95 %-KI [1,840; 7,326]); im Ofatumumab-Arm war der Median zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht schätzbar. Bei Patienten mit Hochrisiko Zytogenetik (17p-Deletion) „Vorhanden“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-157). In beiden Subgruppen war der Median im Ofatumumab-Arm noch nicht erreicht.

Tabelle 4-158: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach PT Übelkeit bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Übelkeit** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4125 |
| 06 | 0,4294 |
| 07 | 0,2059 |
| 08 | 0,2972 |
| 10 | 0,1880 |
| **11** | **0,0258** |
| 12 | 0,8187 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach PT Übelkeit bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)

| **Zeit bis zum 1. UE Übelkeit** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 73 | 80 |
| | Ereignisse, n (%) | 16 (22) | 5 (6) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **3,09 [1,099; 8,714] p = 0,0247** | |
| Vorhanden | N | 20 | 18 |
| | Ereignisse, n (%) | 2 (10) | 2 (11) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [12,616; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,00 [0,000; Inf] p = 0,1663 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für PT Übelkeit ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Hochrisiko-Zytogenetik (17p-Deletion)“ auf (Tabelle 4-158). Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) „Nicht vorhanden“ traten zum Datenschnitt im Duvelisib-Arm 16 Ereignisse (22 %) und im Ofatumumab-Arm 5 Ereignisse (6 %) auf. Das HR lag bei 3,09; 95 %-KI [1,099; 8,714]; p = 0,0247) (Tabelle 4-159). Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) „Vorhanden“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, der Median kann zur Zeit des Datenschnittes in beiden Subgruppen aufgrund von geringer Ereigniszahl noch nicht abgeschätzt werden.

Tabelle 4-160: Ergebnis des Interaktionsterm der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zu 1. UE nach SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Untersuchungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,5202 |
| 03 | 0,0791 |
| 06 | 0,2790 |
| 07 | 0,9869 |
| 08 | 0,4355 |
| **10** | **0,0020** |
| **11** | **0,0156** |
| 12 | 0,1200 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. UE nach SOC und PT“ trat beim Interaktionstest für die SOC Untersuchungen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale „17p Deletion oder TP53-Mutation“ und „Hoch-risiko-Zytogenetik (17p-Deletion)“ auf (Tabelle 4-160). In den einzelnen Subgruppen zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.9.7.3 Gesamtrate UE nach Schweregrad

Hinsichtlich des Ergebnisses des Interaktionsterms der Subgruppenanalyse für die Endpunkte Gesamtrate UE nach Grad 1, Grad 2 oder Grad 3 kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (siehe Anhang 4-G).

Im folgenden Abschnitt wird der Interaktionstest der Subgruppen für den Endpunkt Patienten mit einem UE (nach SOC und PT) nach Schweregraden dargestellt. Es werden nur Ergebnisse mit signifikante Interaktionstests näher beschrieben. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G. Für die Interaktionstests der Subgruppen für den Endpunkt eines Grad 1 UE nach SOC und PT zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-161: Ergebnis des Interaktionsterm der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Patienten mit mindestens einem Grad 2 UE nach PT Husten, bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Grad 2 UE nach PT Husten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| **06** | **0,0233** |
| 07 | 0,2086 |
| 08 | 0,2401 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt Patienten mit mindestens einem Grad 2 UE nach PT Husten bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe < 12 Monate vorherige Therapie

| **Grad 2 UE nach PT Husten** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **< 12 Monate vorherige Therapie** | | | |
| Ja | N | 34 | 45 |
| | Ereignisse, n (%) | 1 (3) | 3 (7) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,44 [0,048; 4,058] p = 0,4546 | |
| Nein | N | 59 | 53 |
| | Ereignisse, n (%) | 11 (19) | 1 (2) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **9,88 [1,320; 73,986] p = 0,0042** | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

BID: zweimal täglich;KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Patienten mit Grad 2 UE nach PT Husten“ trat beim Interaktionstest ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „< 12 Monate vorherige Therapie“ auf (Tabelle 4-161). Bei Patienten in der Subgruppe < 12 Monate vorherige Therapie „Nein“ zeigte sich bei 11 Patienten (19 %) im Duvelisib-Arm und bei einem Patienten im Ofatumumab-Arm (2 %) Husten des Grades 2 (RR = 9,88; [1,320; 73,986]; p = 0,0042) (Tabelle 4-162). In der Subgruppe < 12 Monate vorherige Therapie „Ja“ zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; in beiden Armen traten < 10 Ereignisse auf (Tabelle 4-162).

Tabelle 4-163: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten

| **UE ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,8331 |
| **03** | **0,0276** |
| 06 | 0,7493 |
| 07 | 0,8793 |
| 08 | 0,5178 |
| 10 | 0,9865 |
| 11 | 0,8883 |
| 12 | 0,9297 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten: Subgruppe Geschlecht

| **UE ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| männlich | N | 57 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 25 (44) | 5 (9) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **4,74 [1,955; 11,479] p < 0,0001** | |
| weiblich | N | 36 | 44 |
| | Ereignisse, n (%) | 8 (22) | 9 (20) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,09 [0,467; 2,528] p = 0,8475 | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Patienten mit mindestens einem UE ≥ Grad 3 nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm trat ein Hinweis auf eine signifikante Effektmodifikation in dem Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ auf (Tabelle 4-163). Männliche Patienten im Duvelisib-Arm hatten ein signifikant höheres Risiko Grad 3 Infektionen und parasitären Erkrankungen zu erleiden (RR = 4,74; 95 %-KI [1,955; 11,479]; p < 0,0001) (Tabelle 4-164). Im Duvelisib-Arm trat bei 25 Patienten (44 %) und im Ofatumumab-Arm bei 5 Patienten (9 %) ein Ereignis auf. Bei weiblichen Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund von n < 10 Ereignissen in beiden Armen sind die Daten jedoch nur eingeschränkt bewertbar.

#### 4.3.1.3.9.7.4 TTE: UEs nach Schweregrad

Hinsichtlich des Ergebnisses des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Zeit bis zum 1. Grad 1 UEs“, und „Zeit bis zum Erleiden eines Grad 2 UEs“ trat kein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-165: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3

| **Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4895 |
| **03** | **0,0195** |
| 06 | 0,7962 |
| 07 | 0,3142 |
| 08 | 0,9803 |
| 10 | 0,4721 |
| 11 | 0,7641 |
| 12 | 0,6384 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 UEs trat eine signifikante Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ auf. In beiden Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G).

Im folgenden Abschnitt wird der Interaktionstest der Subgruppen für den Endpunkt Zeit bis zum Erleiden eines UEs (nach SOC und PT) nach Schweregraden dargestellt. Es werden nur signifikante Interaktionstests gezeigt. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-166: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 1 nach SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Grad 1 nach SOC Untersuchungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,6009 |
| 03 | 0,4093 |
| 06 | 0,7513 |
| 07 | 0,2128 |
| 08 | 0,3679 |
| **10** | **0,0397** |
| 11 | 0,0980 |
| 12 | 0,1815 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum 1. UE Grad 1 nach SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm trat eine signifikante Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ auf (Tabelle 4-166). In den einzelnen Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen oder der Median konnte noch nicht abgeschätzt werden.

Tabelle 4-167: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4064 |
| 03 | 0,3723 |
| 06 | 0,5656 |
| 07 | 0,5415 |
| 08 | 0,4064 |
| 10 | 0,0914 |
| 11 | 0,3628 |
| **12** | **0,0150** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe IgHV Status

| **Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **IgHV Status** | | | |
| Mutiert | N | 15 | 15 |
| | Ereignisse, n (%) | 10 (67) | 3 (20) |
| | 50. Perzentil (Median) NA [95 %-KI] | 3,84 [1,051; NA] | NA [1,183; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **5,60 [1,138; 27,602] p = 0,0198** | |
| Nicht mutiert | N | 65 | 69 |
| | Ereignisse, n (%) | 38 (58) | 16 (23) |
| | 50. Perzentil (Median) NA [95 %-KI] | 10,51 [7,228; 19,154] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,15 [0,592; 2,221] p = 0,6843 | |
| Nicht ermittelbar | N | 13 | 14 |
| | Ereignisse, n (%) | 8 (62) | 9 (64) |
| | 50. Perzentil (Median) NA [95 %-KI] | 10,74 [4,698; NA] | 3,09 [0,920; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **0,22 [0,058; 0,821] p = 0,0140** | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum 1. Grad 2 UEs nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen trat ein Hinweis auf eine signifikante Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „IgHV Status“ auf (Tabelle 4-167). Bei Patienten mit IgHV Status „Mutiert“ lag die mediane Zeit bis zum 1. Grad 2 UEs nach SOC Infektionen und parasitäre

Erkrankungen bei 3,84 Monaten (95 %-KI [1,051; NA]). Im Ofatumumab-Arm erlitten nur 3 Patienten (20 %) ein Grad 2 UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Der Median war aufgrund der geringen Ereignisse noch nicht schätzbar (Tabelle 4-168). Das HR lag bei 5,60 (95 %-KI [1,138; 27,602]; p = 0,0198). Bei Patienten mit IgHV Status „Nicht mutiert“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, auch hier wurde der Median im Ofatumumab-Arm noch nicht erreicht. Bei Patienten mit IgHV Status „Nicht ermittelbar“ lag die mediane Zeit bis zum 1. Grad 2 UEs nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei 10,74 Monaten (95 %-KI [4,698; NA]) im Duvelisib-Arm und bei 3,09 Monaten (95 %-KI [0,920; NA]) im Ofatumumab-Arm. Das HR lag bei 0,22 (95 %-KI [0,058; 0,821]; p = 0,0140) (Tabelle 4-168). In dieser Subgruppe traten in beiden Armen < 10 Ereignisse auf.

Tabelle 4-169: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach PT Husten bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach PT Husten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| **06** | **0,0139** |
| 07 | 0,1529 |
| **08** | **0,0447** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum 1. Grad 2 UEs nach PT Husten trat ein Hinweis auf eine signifikante Effektmodifikation für die Subgruppenmerkmale „Vorherige Therapie < 12 Monate“ und „Zytopenie / Neutropenie / Thrombozytopenie Grad 4“ auf (Tabelle 4-174). Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich in allen Subgruppen aber kein signifikanter Unterschied oder der Median konnte noch nicht abgeschätzt werden (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-170: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,9638 |
| 03 | 0,3824 |
| **06** | **0,0448** |
| 07 | 0,2879 |
| 08 | 0,1407 |
| 10 | 0,0939 |
| 11 | 0,1282 |
| 12 | 0,9661 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts trat ein Hinweis auf eine signifikante Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Vorherige Therapie < 12 Monate“ auf (Tabelle 4-175). Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich in allen Subgruppen aber kein signifikanter Unterschied (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-171: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Untersuchungen bei ≥ 10 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Untersuchungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,8106 |
| 03 | 0,2934 |
| 06 | 0,6570 |
| 07 | 0,4479 |
| 08 | 0,5053 |
| 10 | 0,2720 |
| **11** | **0,0322** |
| 12 | 0,4620 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum 1. UE Grad 2 nach SOC Untersuchungen trat ein Hinweis auf eine signifikante Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Hoch-risiko-Zytogenetik (17p Deletion)“ auf (Tabelle 4-171). Zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich in allen Subgruppen aber kein signifikanter Unterschied (siehe Anhang 4-G).

Tabelle 4-172: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,9612 |
| **03** | **0,0164** |
| 06 | 0,5970 |
| 07 | 0,8016 |
| 08 | 0,4161 |
| 10 | 0,9656 |
| 11 | 0,8783 |
| 12 | 0,6876 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten: Subgruppe Geschlecht

| **Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | N | 57 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 25 (44) | 5 (9) |
| | 50. Perzentil (Median) NA [95 %-KI] | 21,29 [9,002; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **2,97 [1,077; 8,208] p = 0,0279** | |
| Weiblich | N | 36 | 44 |
| | Ereignisse, n (%) | 8 (22) | 9 (20) |
| | 50. Perzentil (Median) NA [95 %-KI] | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,54 [0,161; 1,794] p = 0,3055 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bei der Zeit bis zum 1. UE ≥ Grad 3 UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen trat ein Hinweis auf eine signifikante Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ auf (Tabelle 4-172). Bei männlichen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 2,97; 95 %-KI [1,077; 8,208]; p = 0,0279) (Tabelle 4-173). Im Duvelisib-Arm lag die mediane Zeit bei 21,29 Monaten (95 %-KI [9,002; NA]), im Ofatumumab-Arm konnte der Median noch nicht abgeschätzt werden. Bei weiblichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,54; [0,161; 1,794]; p = 0,3055), aufgrund von geringer Ereignisanzahl (n < 10) in beiden Armen kann der Median noch nicht abgeschätzt werden.

#### 4.3.1.3.9.7.5 AESI

##### 4.3.1.3.9.7.5.1 Gesamtrate AESI

Hinsichtlich der Gesamtrate der AESI zeigte sich kein Hinweis für eine Effektmodifikation in den Subgruppen (siehe Anhang 4-G).

##### 4.3.1.3.9.7.5.2 TTE: AESI

Tabelle 4-174: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI

| **Zeit bis zum 1. AESI** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,3000 |
| **03** | **0,0327** |
| 06 | 0,5740 |
| 07 | 0,7785 |
| 08 | 0,5176 |
| 10 | 0,1173 |
| 11 | 0,9036 |
| 12 | 0,6082 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

In Bezug auf die Zeit bis zum 1. AESI zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Tabelle 4-174). In den Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G).

##### 4.3.1.3.9.7.5.3 AESI nach Schweregrad

Hinsichtlich der Gesamtrate der AESI nach Schweregraden (Grad 1, Grad 2 und Grad 3) zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation in den Subgruppen

#### 4.3.1.3.9.7.5.4 TTE: AESI nach Schweregrad

Tabelle 4-175: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2

| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,5045 |
| 03 | 0,6047 |
| 06 | 0,6544 |
| 07 | 0,7806 |
| 08 | 0,8321 |
| **10** | **0,0254** |
| 11 | 0,4772 |
| 12 | 0,3403 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum 1. AESI Grad 1 und Grad 3 zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Hinsichtlich des Endpunktes Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ auf (Tabelle 4-175). In den einzelnen Subgruppen zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, oder der Median konnte noch nicht abgeschätzt werden

#### 4.3.1.3.9.7.5.5 Schwerwiegende AESI

Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende AESI und Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (siehe Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.9.7.5.6 Diarrhö/Kolitis

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen für das AESI Diarrhö/Kolitis dargestellt.

Hinsichtlich der Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem AESI Diarrhö/Kolitis zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppen (Anhang 4-G).

Tabelle 4-176: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis

| **Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,6623 |
| 03 | 0,2340 |
| 06 | 0,4182 |
| 07 | 0,8419 |
| 08 | 0,5073 |
| 10 | 0,0545 |
| **11** | **0,0316** |
| 12 | 0,7669 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)

| **Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 73 | 80 |
| | Ereignisse, n (%) | 47 (64) | 10 (12) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 11,50 [5,651; 18,431] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **2,93 [1,410; 6,079] p = 0,0026** | |
| Vorhanden | N | 20 | 18 |
| | Ereignisse, n (%) | 7 (35) | 3 (17) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 20,07 [9,363; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,26 [0,027; 2,583] p = 0,2197 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Es zeigte sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Diarrhö/Kolitis für das Subgruppenmerkmal „Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)“ (Tabelle 4-176). Bei Patienten ohne Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) lag die mediane Zeit bis zum Auftreten eines AESIs Diarrhö/Kolitis bei 11,50 Monaten (95 %-KI [5,651; 18,431]) im Duvelisib-Arm. Bei Patienten im Ofatumumab-Arm konnte der Median zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht abgeschätzt werden. Das HR lag bei 2,93 (95 %-KI [1,410; 6,079]; p = 0,0026) (Tabelle 4-177). Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) „Vorhanden“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,26; 95 %-KI [0,027; 2,583]; p = 0,2197). Im Ofatumumab-Arm konnte der Median aufgrund von geringen Ereignissen (n = 3) noch nicht abgeschätzt werden.

Tabelle 4-178: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis

| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,1814 |
| 03 | 0,9002 |
| 06 | 0,5656 |
| 07 | 0,9897 |
| 08 | 0,1241 |
| 10 | 0,4279 |
| **11** | **0,0251** |
| 12 | 0,6895 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-179: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)

| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 73 | 80 |
| | Ereignisse, n (%) | 21 (29) | 1 (1) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 35,25 [26,119; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **8,53 [1,073; 67,839] p = 0,0161** | |
| Vorhanden | N | 20 | 18 |
| | Ereignisse, n (%) | 1 (5) | 1 (6) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,00 [0,000; Inf] p = 0,1573 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Bezogen auf die Schweregrade zeigte sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis für das Subgruppenmerkmal „Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)“ (Tabelle 4-177). Bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) „Nicht vorhanden“ lag die mediane Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Diarrhö/Kolitis bei 35,25 Monaten (95 %-KI [26,119; NA]) im Duvelisib-Arm. Im Ofatumumab-Arm war der Median aufgrund der geringen Ereignisanzahl (n = 1) noch nicht schätzbar. Das HR lag bei 8,53 (95 %-KI [1,073; 67,839]; p = 0,0161) (Tabelle 4-178). In der Subgruppe mit Hochrisiko-Zytogenetik „Vorhanden“ gab es in beiden Armen nur jeweils ein Ereignis (Tabelle 4-178).

#### 4.3.1.3.9.7.5.7 Schwerwiegende AESI Diarrhö/Kolitis

Tabelle 4-180: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö/Kolitis

| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö/Kolitis** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,2391 |
| 03 | 0,9917 |
| 06 | 0,5754 |
| 07 | 0,8683 |
| 08 | 0,1410 |
| 10 | 0,4023 |
| **11** | **0,0283** |
| 12 | 0,9058 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö/Kolitis: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)

| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö/Kolitis** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 73 | 80 |
| | Ereignisse, n (%) | 17 (23) | 1 (1) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [26,119; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **7,63 [0,945; 61,536] p = 0,0262** | |
| Vorhanden | N | 20 | 18 |
| | Ereignisse, n (%) | 2 (10) | 1 (6) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,00 [0,000; Inf] p = 0,1573 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

BID: zweimal täglich; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender AESI Diarrhö / Kolitis zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Hinsichtlich der Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Diarrhö / Kolitis zeigte sich eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)“ (Tabelle 4-180). In der Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) „Nicht vorhanden“ zeigte sich zwar ein signifikanter Nachteil für Duvelisib (HR = 7,63; 95 %-KI [0,945; 61,536]; p = 0,0262), es trat allerdings nur ein Ereignis im Ofatumumab-Arm auf und eine Interpretation ist damit gemäß IQWiG nicht möglich (Tabelle 4-181). Der Median war in beiden Behandlungsarmen jedoch nicht abschätzbar. In der Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion) „Vorhanden“ traten in beiden Armen unter 10 Ereignisse auf (HR = 0,00; 95 %-KI [0,000; Inf]; p = 0,1573) (Tabelle 4-181).

#### 4.3.1.3.9.7.5.8 Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen für das AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen dargestellt.

Hinsichtlich der Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppen (Anhang 4-G).

Tabelle 4-182: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen

| **Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,3855 |
| **03** | **0,0273** |
| 06 | 0,4607 |
| 07 | 0,1483 |
| 08 | 0,1882 |
| 10 | 0,2824 |
| 11 | 0,3617 |
| **12** | **0,0150** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-183 Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Subgruppen Geschlecht, IgHV Status

| **Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | N | 57 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 45 (79) | 18 (33) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 4,47 [3,023; 5,947] | NA [4,961; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **1,89 [1,055; 3,376] p = 0,0297** | |
| Weiblich | N | 36 | 44 |
| | Ereignisse, n (%) | 29 (81) | 25 (57) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 6,47 [3,351; 9,166] | 4,37 [2,037; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,68 [0,361; 1,299] p = 0,2434 | |
| **IgHV Status** | | | |
| Mutiert | N | 15 | 15 |
| | Ereignisse, n (%) | 12 (80) | 4 (27) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 2,92 [0,920; 9,002] | NA [1,051; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **3,87 [0,994; 15,062] p = 0,0385** | |
| Nicht mutiert | N | 65 | 69 |
| | Ereignisse, n (%) | 52 (80) | 29 (42) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 5,29 [4,107; 7,852] | NA [3,614; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,20 [0,728; 1,971] p = 0,4760 | |
| Nicht ermittelbar | N | 13 | 14 |
| | Ereignisse, n (%) | 10 (77) | 10 (71) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 6,93 [2,563; 18,398] | 2,79 [0,920; 5,848] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **0,31 [0,093; 1,011] p = 0,0405** | |

| **Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | |
|---|---|---|
| | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| [a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.<br>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich<br>Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33] | | |

Es zeigte sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen für die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ und „IgHV Status“ (Tabelle 4-182). Das HR für männliche Patienten lag bei 1,89 (95 %-KI [1,055; 3,376]; p = 0,0297) (Tabelle 4-183). Im Duvelisib-Arm betrug die mediane Zeit 4,47 Monate (95 %-KI [3,023; 5,947]), im Ofatumumab war sie zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht schätzbar. Bei Patienten mit IgHV Status „Mutiert“ lag das HR bei 3,87 (95 %-KI [0,994; 15,062]; p = 0,0385). Bei Patienten mit IgHV Status „Nicht ermittelbar“ (HR = 0,31; 95 %-KI [0,093; 1,011]; p = 0,0405) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Duvelisib (Tabelle 4-183).

Hinsichtlich der Patienten mit mindestens einem AESI Grad 1 und der Gesamtraten der Patienten mit mindestens einem AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppen (Anhang 4-G).

Tabelle 4-184: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen

| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4064 |
| 03 | 0,3723 |
| 06 | 0,5656 |
| 07 | 0,5415 |
| 08 | 0,4064 |
| 10 | 0,0914 |
| 11 | 0,3628 |
| **12** | **0,0150** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Subgruppe IgHV Status

| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **IgHV Status** | | | |
| Mutiert | N | 15 | 15 |
| | Ereignisse, n (%) | 10 (67) | 3 (20) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 3,84 [1,051; NA] | NA [1,183; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **5,60 [1,138; 27,602] p = 0,0198** | |
| Nicht mutiert | N | 65 | 69 |
| | Ereignisse, n (%) | 38 (58) | 16 (23) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 10,51 [7,228; 19,154] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,15 [0,592; 2,221] p = 0,6843 | |
| Nicht ermittelbar | N | 13 | 14 |
| | Ereignisse, n (%) | 8 (62) | 9 (64) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 10,74 [4,698; NA] | 3,09 [0,920; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **0,22 [0,058; 0,821] p = 0,0140** | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Es zeigte sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Infektionen und parasitäre Erkrankungen für das Subgruppenmerkmal „IgHV Status“ (Tabelle 4-184). Bei Patienten mit IgHV Status „Mutiert“ (HR:5,60; 95 %-KI [1,138; 27,602]; p = 0,0198) zeigte sich ein signifikanter Nachteil für Duvelisib (

Tabelle 4-185). Bei Patienten mit IgHV Status „Nicht ermittelbar“ (HR = 0,22; 95 %-KI [0,058; 0,821]; p = 0,0140) zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Duvelisib, allerdings traten in beiden Armen < 10 Ereignisse auf (

Tabelle 4-185).

Tabelle 4-186: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen

| **AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,8331 |
| **03** | **0,0276** |
| 06 | 0,7493 |
| 07 | 0,8793 |
| 08 | 0,5178 |
| 10 | 0,9865 |
| 11 | 0,8883 |
| 12 | 0,9297 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Subgruppe Geschlecht

| **AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | N | 57 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 25 (44) | 5 (9) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **4,74 [1,955; 11,479] p < 0,0001** | |
| Weiblich | N | 36 | 44 |
| | Ereignisse, n (%) | 8 (22) | 9 (20) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,09 [0,467; 2,528] p = 0,8475 | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Es zeigte sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Patienten mit AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Tabelle 4-186). Das RR für männliche Patienten lag bei 4,74 (95 %-KI [1,955; 11,479]; p < 0,0001) (Tabelle 4-187). Bei weiblichen Patienten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-188: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen

| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,9612 |
| **03** | **0,0164** |
| 06 | 0,5970 |
| 07 | 0,8016 |

| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 08 | 0,4161 |
| 10 | 0,9656 |
| 11 | 0,8783 |
| 12 | 0,6876 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-189: Ergebnisse für den Endpunkt AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Subgruppe Geschlecht

| **Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | N | 57 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 25 (44) | 5 (9) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 21,29 [9,002; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **2,97 [1,077; 8,208] p = 0,0279** | |
| Weiblich | N | 36 | 44 |
| | Ereignisse, n (%) | 8 (22) | 9 (20) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,54 [0,161; 1,794] p = 0,3055 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Es zeigte sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI ≥ Grad 3 Infektionen und parasitäre Erkrankungen für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ (Tabelle 4-188). Das HR für männliche Patienten lag bei 2,97 (95 %-KI [1,077; 8,208]; p = 0,0279). Im Duvelisib-Arm betrug die mediane Zeit 21,29 Monate (95 %-KI [9,002; NA]), im Ofatumumab-Arm war sie zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht schätzbar (Tabelle 4-189). Bei weiblichen Patienten war der Median in beiden Behandlungsarmen noch nicht abschätzbar (Tabelle 4-189).

#### 4.3.1.3.9.7.5.9 Schwerwiegende AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Tabelle 4-190: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen

| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4602 |
| 03 | 0,0608 |
| 06 | 0,2856 |
| 07 | 0,6796 |
| 08 | 0,2001 |
| 10 | 0,6312 |
| 11 | 0,4274 |
| **12** | **0,0469** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-191: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen

| **Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **IgHV Status** | | | |
| Mutiert | N | 15 | 15 |
| | Ereignisse, n (%) | 9 (60) | 1 (7) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 9,00 [1,051; 14,554] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **7,26 [0,808; 65,265] p = 0,0434** | |
| Nicht mutiert | N | 65 | 69 |
| | Ereignisse, n (%) | 26 (40) | 15 (22) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [13,503; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,03 [0,509; 2,090] p = 0,9317 | |
| Nicht ermittelbar | N | 13 | 14 |
| | Ereignisse, n (%) | 5 (38) | 1 (7) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [3,614; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | Inf [0,000; Inf] p = 0,0654 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppen (Anhang 4-G). Es zeigte sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zum 1. schwerwiegend AESI Infektionen und parasitäre Erkrankungen für das Subgruppenmerkmal IgHV-Satus (Tabelle 4-190). In der Subgruppe IgHV-Status „Mutiert“ traten im Duvelisib-Arm

bei 9 Patienten Ereignisse (60 %) und im Ofatumumab-Arm bei einem Patienten (7 %) auf. Die mediane Zeit bis zum 1. schwerwiegenden AESI Infektion und parasitäre Erkrankungen lag im Duvelisib-Arm bei 9 Monaten (95 %-KI [1,051; 14,554]). Im Ofatumumab-Arm konnte der Median noch nicht abgeschätzt werden. Das HR lag bei 7,26 (95 %-KI [0,808; 65,265]; p = 0,0434) (Tabelle 4-191). Aufgrund der sehr geringen Ereigniszahl im Ofatumumab-Arm ist eine Interpretation nicht möglich. Bei Patienten mit IgHV-Status „Nicht mutiert“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 1,03; 95 %-KI [0,509; 2,090]; p = 0,9317) (Tabelle 4-191). In der Subgruppe IgHV-Status „Nicht ermittelbar“ traten unter 10 Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auf (Tabelle 4-191).

#### 4.3.1.3.9.7.5.10 Neutropenie

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen für das AESI Neutropenie dargestellt.

Hinsichtlich der Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem AESI Neutropenie zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppen (Anhang 4-G). Auch hinsichtlich der Zeit bis zum 1. AESI Neutropenie zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppen (Anhang 4-G).

Tabelle 4-192: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Neutropenie

| **Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Neutropenie** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| **08** | **0,0494** |
| 12 | 0,1871 |
| [a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.<br>Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33] | |

Hinsichtlich der Zeit bis zum 1. AESI Grad 2 Neutropenie zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Zytopenie / Neutropenie / Thrombozytopenie Grad 4“. Bei Patienten ohne „Zytopenie / Neutropenie / Thrombozytopenie Grad 4“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Anhang 4-G). Bei Patienten mit „Zytopenie / Neutropenie / Thrombozytopenie Grad 4“ konnte der Median zum Zeitpunkt des Datenschnittes aufgrund von geringer Ereignisanzahl noch nicht abgeschätzt werden (siehe Anhang 4-G).

Für den Endpunkt schwerwiegende AESI Neutropenie entsprechen die Daten der Subgruppen nicht den Kriterien der Subgruppenanalyse (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung

und Behandlungsarm, bei Ereignissen und Ereigniszeitanalysen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm) und wurden deshalb nicht analysiert.

#### 4.3.1.3.9.7.5.11 Pneumonitis

Die Daten für den Endpunkt AESI Pneumonitis erfüllten nicht die Kriterien der Subgruppenanalyse (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm sowie mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm) und wurden deshalb nicht analysiert.

#### 4.3.1.3.9.7.5.12 Erhöhung von Transaminasen

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen für das AESI Erhöhung von Transaminasen dargestellt.

Hinsichtlich der Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem AESI Erhöhung von Transaminasen zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppen (Anhang 4-G).

Tabelle 4-193: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen

| **Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| **11** | **0,0461** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-194: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen: Subgruppe Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)

| **Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 73 | 80 |
| | Ereignisse, n (%) | 10 (14) | 1 (1) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **10,11 [1,283; 79,728] p = 0,0070** | |
| Vorhanden | N | 20 | 18 |
| | Ereignisse, n (%) | 1 (5) | 1 (6) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | NA [NA; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,00 [0,000; Inf] p = 0,3384 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Es zeigte sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Erhöhung von Transaminasen für das Subgruppenmerkmal „Hochrisiko-Zytogenetik (17p Deletion)“ (Tabelle 4-193). Das HR für Patienten ohne 17p-Deletion lag bei 10,11 (95 %-KI [1,283; 79,728]; p = 0,0070) (Tabelle 4-194).

Hinsichtlich des Endpunktes AESI Erhöhung von Transaminasen nach Schweregraden sowie schwerwiegende AESI Erhöhung von Transaminasen entsprachen die Daten nicht den angeforderten Kriterien der Subgruppenanalyse (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm sowie mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm).

#### 4.3.1.3.9.7.5.13 AESI Hautausschlag

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppen für das AESI Hautausschlag dargestellt.

Tabelle 4-195: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt AESI Ausschlag

| **AESI Ausschlag** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,8651 |
| **07** | **0,0047** |
| 08 | 0,3026 |
| 11 | 0,9912 |
| 12 | 0,4721 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt AESI Ausschlag: Subgruppe Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga

| **AESI Hautausschlag** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga** | | | |
| Nicht vorhanden | N | 66 | 63 |
| | Ereignisse, n (%) | 11 (17) | 10 (16) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,05 [0,480; 2,299] p = 0,9029 | |
| Vorhanden | N | 27 | 35 |
| | Ereignisse, n (%) | 6 (22) | 0 (0) |
| | RR [95 %-KI] p-Wert[a] | **16,71 [0,983; 284,289] p = 0,0055** | |

[a] RR wurde mittels Vierfeldertafel bestimmt. Falls in der Vierfeldertafel eine Nullzelle auftrat, wurde entsprechend den methodischen Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 auf jede der Zellen addiert. Traten zwei Nullzellen auf, wurde aufgrund der mangelnden Aussagekraft von einer Analyse abgesehen. Die jeweiligen Inzidenzraten wurden mittels RR und dem dazugehörigen 95 % Konfidenzintervall (95 %-KI) mit p-Wert nach dem Chi2-Hypothesentest berechnet und dargestellt.

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; RR: Relatives Risiko; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-197: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. AESI Ausschlag

| **Zeit bis zum 1. AESI Ausschlag** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,8336 |
| **07** | **0,0054** |
| 08 | 0,4152 |
| 11 | 0,6848 |
| 12 | 0,5375 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich der Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem AESI Hautausschlag zeigte sich ein Hinweis für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ (Tabelle 4-195). Bei Patienten der Subgruppe Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga „Nicht vorhanden“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (RR = 1,05; 95 %-KI [0,480; 2,299]; p = 0,9029) (Tabelle 4-196). Bei Patienten, der Subgruppe Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga „Vorhanden“ zeigte sich im Duvelisib-Arm ein höheres Risiko für das 1. AESI Hautausschlag (RR = 16,71 [0,983; 284,289]; p = 0,0055) (Tabelle 4-196). Im Duvelisib-Arm gab es 6 Patienten (22 %) mit mindestens einem AESI Hautausschlag. Im Ofatumumab-Arm trat kein Ereignis auf. Aufgrund der geringen Ereignisse sind die Daten nur eingeschränkt bewertbar (Tabelle 4-196). Auch hinsichtlich der Zeit bis zum 1. AESI Hautausschlag zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Subgruppe „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ (Tabelle 4-197). Bei Patienten ohne „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und bei Patienten, bei denen ein „Refraktäres / frühes Rezidiv auf Purin-Analoga“ vorhanden war, war in beiden Behandlungsarmen der Median zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht schätzbar (n < 10 Ereignisse) – siehe Anhang 4-G.

Für den Endpunkt schwerwiegende AESI Hautausschlag entsprechen die Daten der Subgruppen nicht den Kriterien der Subgruppenanalyse (mindestens 10 Patienten je Subgruppenausprägung und Behandlungsarm, bei Ereignissen und Ereigniszeitanalysen in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse in einem Behandlungsarm) und wurden deshalb nicht analysiert.

#### 4.3.1.3.9.7.6 Gesamtrate Therapieabbrüche aufgrund von UE

Hinsichtlich der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von UE“ trat kein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.9.7.7 TTE: Therapieabbrüche aufgrund von UE

Hinsichtlich der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum 1. Therapieabbruch aufgrund von UE“ trat kein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

#### 4.3.1.3.9.7.8 Gesamtrate SUE

Im folgenden Abschnitt werden die Subgruppen-Interaktionstests für den Endpunkt SUEs und für das Auftreten von mindestens einem SUE nach SOC und PT bei mindestens 5 % der Patienten dargestellt. Es werden nur Subgruppenanalysen mit signifikanten Interaktionstests näher beschrieben, die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Hinsichtlich der Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „SUE“ trat kein Hinweis auf eine Effektmodifikation auf (siehe Anhang 4-G).

#### 4.3.1.3.9.7.9 TTE: SUE

Tabelle 4-198: Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. SUE

| **Zeit bis zum 1. SUE** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,8421 |
| **03** | **0,0374** |
| 06 | 0,1607 |
| 07 | 0,8920 |
| 08 | 0,4292 |
| 10 | 0,1052 |
| 11 | 0,4019 |
| 12 | 0,5461 |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. SUE: Subgruppe Geschlecht

| **Zeit bis zum 1. SUE** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **Geschlecht** | | | |
| Männlich | N | 57 | 54 |
| | Ereignisse, n (%) | 47 (82) | 19 (35) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 5,19 [3,745; 6,604] | NA [4,961; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **1,76 [0,995; 3,124] p = 0,0494** | |
| Weiblich | N | 36 | 44 |
| | Ereignisse, n (%) | 23 (64) | 19 (43) |
| | 50. Perzentil (Median) (Monate) [95 %-KI] | 10,05 [4,994; 18,431] | NA [1,938; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 0,82 [0,394; 1,723] p = 0,6068 | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. SUE“ trat ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ auf. Das HR für männliche Patienten lag bei 1,76 (95 %-KI [0,995; 3,124]; p = 0,0494). Im Duvelisib-Arm betrug die mediane Zeit 5,19 Monate (95 %-KI [3,745; 6,604]), im Ofatumumab war sie zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht schätzbar. Bei weiblichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR = 0,82; 95 %-KI [0,394; 1,723]; p = 0,6068) (Tabelle 4-199).

Tabelle 4-200: Interaktionsterms der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum 1. SUE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm

| **Zeit bis zum 1. SUE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten** | |
|---|---|
| **Subgruppe** | **Interaktionstest[a]** |
| 01 | 0,4602 |
| 03 | 0,0608 |
| 06 | 0,2856 |
| 07 | 0,6796 |
| 08 | 0,2001 |
| 10 | 0,6312 |
| 11 | 0,4274 |
| **12** | **0,0469** |

[a] Bei Interaktionstests wurde die Interaktion zwischen Subgruppenmerkmal und Behandlung zum Modell hinzugefügt und der entsprechende p-Wert angegeben.

Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum 1. SUE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten in einem Studienarm: Subgruppe IgHV

| **Zeit bis zum 1. SUE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei ≥ 5 % der Patienten** | | | |
|---|---|---|---|
| | | **Duvelisib 25 mg BID** | **Ofatumumab** |
| **IgHV Status** | | | |
| Mutiert | N | 15 | 15 |
| | Ereignisse, n (%) | 9 (60) | 1 (7) |
| | 50. Perzentil (Median) NA [95 %-KI] | 9,00 [1,051; 14,554] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | **7,26 [0,808; 65,265] p = 0,0434** | |
| Nicht mutiert | N | 65 | 69 |
| | Ereignisse, n (%) | 26 (40) | 15 (22) |
| | 50. Perzentil (Median) NA [95 %-KI] | NA [13,503; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | 1,03 [0,509; 2,090] p = 0,9317 | |
| Nicht ermittelbar | N | 13 | 14 |
| | Ereignisse, n (%) | 5 (38) | 1 (7) |
| | 50. Perzentil (Median) NA [95 %-KI] | NA [3,614; NA] | NA [NA; NA] |
| | HR [95 %-KI] p-Wert[a] | Inf [0,000; Inf] p = NA | |

[a] Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test stratifiziert nach den drei Faktoren "Hochrisiko-Zytogenetik", "Refraktär / früher Rückfall auf Purinbehandlung" und "Grad 4 Zytopenie bei Baseline". Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NA: Not available; mITT: modifizierte Intention-To-Treat; BID: zweimal täglich

Quelle: Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA [33]

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum 1. SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten“ trat beim Interaktionstest für SUEs nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „IgHV Status“ auf. Bei Patienten mit IgHV Status „Mutiert“ traten im Duvelisib-Arm bei 9 Patienten (60 %) und im Ofatumumab-Arm bei einem Patienten (7 %) ein Ereignis auf. Es zeigte sich ein signifikanter

Nachteil für Duvelisib (HR = 7,26; 95 %-KI [0,808; 65,265]; p = 0,0434). Bei Patienten mit IgHV Status „Nicht mutiert“ oder „Nicht ermittelbar“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-201).

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Tabelle 4-202: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen[a] | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)** | **gesponserte Studie[b] (ja/nein)** | **Studie Dritter (ja/nein)** | **Studienberichte (ja/nein [Zitat])** | **Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])** | **Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])** |
| **ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools** | | | | | | |
| **zweiarmig, offen, randomisiert** | | | | | | |
| DUO | ja | ja | nein | ja [3] | ja [29] [30] [31] [32] | ja [28] |
| **placebokontrolliert** | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |
| **aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)** | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |

[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

[c] Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[d] Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-203: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in

drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

*Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:*

Tabelle 4-204: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| **Anzahl Studien** | **Studie** | **Intervention** | **<Vergleichs-therapie 1>** | **<Vergleichs-therapie 2>** | **<Vergleichs-therapie 3>** |
|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-205: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Nicht zutreffend. | |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-206: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | | | |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-207: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|---|---|
| Nicht zutreffend. | |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-208: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | |
| Nicht zutreffend. | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-209: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-210: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

| **Studie** | **Operationalisierung** |
|---|---|
| Nicht zutreffend. | |
| | |

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-211: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| **Studie** | **Verblindung Endpunkterheber** | **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** | **Ergebnisunabhängige Berichterstattung** | **Keine sonstigen Aspekte** |
|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.* ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms***

***etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-212: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| **Studie** | **<Mortalität>** | **<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** | **<Endpunkt>** |
|---|---|---|---|---|---|
| Nicht zutreffend. | | | | | |

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-213: Operationalisierung von < Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Nicht zutreffend. | |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen.* ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.9.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für die Nutzenbewertung von Duvelisib als Therapie bei erwachsenen Patienten mit R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien liegt die Phase-III-Studie DUO vor. Bei der Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, multinationale und multizentrische Studie, die der Evidenzstufe Ib laut VerfO des G-BA entspricht. Allen Patienten der Studie DUO sollten für eine Purin-Analoga-basierte Therapie (gemäß NCCN- oder ESMO-Richtlinien), einschließlich Rezidiv innerhalb von ≤ 36 Monate nach einer Purin-basierten Chemoimmuntherapie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 24 Monate nach einer Purin-basierten Monotherapie, nicht geeignet sein. Eine messbare Erkrankung lag bei einer Lymphknotenmasse oder Tumormasse von ≥ 1,5 cm in mindestens einer Dimension bei einer CT vor.

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Duvelisib gegenüber Ofatumumab dargelegt. Die Darstellung des Zusatznutzens basiert auf einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.3). Das Verzerrungspotenzial war durch die Beurteilung des IRC auf Endpunktebene niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Die Aussagesicherheit ist durch signifikante Daten dieser Studie dargelegt. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Duvelisib im Vergleich zu Ofatumumab eine hohe Validität und Aussagekraft und sind geeignet den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen abzuleiten.

### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

In der Auswertung zeigten sich für die mITT-Population in der Dimension Morbidität Vorteile für Duvelisib im Vergleich zu Ofatumumab (Tabelle 4-1). Der Zusatznutzen von Duvelisib basiert auf einer statistisch signifikant höheren Wahrscheinlichkeit, unter Duvelisib ein Gesamtansprechen zu erreichen. Gestützt werden die Daten durch eine statistisch signifikante Verlängerung des Ansprechens sowie auch das Ansprechen der Lymphknoten. Das ereignisfreie Überleben und das progressionsfreie Überleben werden erheblich durch den Einsatz von Duvelisib verlängert und die Patienten erfahren eine Verbesserung von krankheitsbezogenen Symptomen (B-Symptome). Bei Duvelisib handelt es sich um eine Erhaltungstherapie und somit stellt ein Verhindern einer signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustands ein positives Ergebnis dar. Duvelisib zeigt keinen nachteiligen Effekt auf den Gesundheitszustand der Patienten gemessen am EQ-5D-VAS. Auch in der Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität anhand des FACIT-F zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und somit ein positives Ergebnis. Für das Merkmal „17p Deletion oder TP53-Mutation“ zeigten sich keine Hinweise auf Effektmodifikation bezogen auf die Wirksamkeit von Duvelisib und auch die EMA schränkt die Indikation nicht bezüglich dieses Merkmals ein. Die positiven Behandlungseffekte von Duvelisib werden somit unabhängig vom Mutationsstatus des Patienten in der dritten Therapielinie erzielt. In der Dimension Sicherheit zeigten sich Nachteile einer Duvelisib-Therapie bei den AESI Diarrhö/Kolitis und Erhöhung von Transaminasen. Nach Zulassung in den USA wurden insgesamt etwa 1 254 Patienten mit Duvelisib als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Wirkstoff behandelt. Die Exposition der Patienten zwischen dem 24.09.2018 und dem 23.03.2019 wird auf ca. 23,5 Patientenjahre geschätzt. Im Berichtszeitraum wurden keine neuen Risiken identifiziert. Darüber hinaus gab es keine signifikanten Änderungen in Hinblick auf Häufigkeit oder Schweregrad von UEs. Es ergaben sich keine neuen sicherheitsrelevanten Informationen oder Sicherheitsbedenken in Bezug auf das Sicherheitsprofil von Duvelisib [1].

Duvelisib als oral wirksamer, hochselektiver, dualer Inhibitor der PI3K-δ und PI3K-γ bietet den stark vorbehandelten CLL-Patienten eine neue Behandlungsmöglichkeit. Die Enzyme werden bevorzugt in Leukozyten exprimiert und PI3K-δ und PI3K-γ haben jeweils unterschiedliche und sich überwiegend nicht überschneidende Aufgaben bei der Funktion von B-Zellen, T-Zellen und myeloischen Zellen. Zusätzlich zu ihrer Bedeutung beim intrinsischen Überleben der malignen B-Zellen, haben PI3K-δ und PI3K-γ auch eine Rolle in dem dynamischen Zusammenspiel zwischen Tumorzellen und der Mikroumgebung, sowie beim Etablieren und Aufrechterhalten der Tumor-Mikroumgebung selbst. Diese ist dafür bekannt, dass sie von zentraler Bedeutung bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von hämatologischen Malignomen wie CLL ist. Die Hemmung der beiden Isoformen der PI3K durch eine Therapie

mit Duvelisib hat somit vielschichtige Effekte auf das Wachstum und Überleben von Tumorzellen.

In der dritten Therapielinie steht mit Duvelisib ein alternativer Wirkmechanismus zu der Behandlung mit Bruton-Tyrosin Kinase (BTK)-Inhibitoren und Anti-B-Cell-Lymphoma-2-Protein (BCL-2)-Inhibitoren (separat oder in Kombination) sowie für Patienten mit bereits mindestens einer Rituximab-enthaltenden Vortherapie zur Verfügung. Insbesondere für Patienten, bei denen eine Behandlung mit BTK-Inhibitoren, BCL-2-Inhibitoren oder Rituximab versagt hat und bei denen weitere verfügbare Therapien kontraindiziert sind (z. B. aufgrund von kardiovaskulärem Risiko) erhalten mit Duvelisib eine neue Behandlungsmöglichkeit. Duvelisib stellt als orale Monotherapie eine kostengünstigere Behandlungsoption im Vergleich zu Kombinationstherapien dar. Zudem verringert Duvelisib durch die orale Darreichungsform mögliche Behandlungsverzögerungen, die mit der Planung von IV-Infusionen verbunden sein können und ermöglicht Patienten mit eingeschränkter Mobilität, die Anzahl an Arztbesuchen zu minimieren.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation von bereits zweifach vortherapierten Patienten und der im Allgemeinen als unheilbar geltenden Erkrankung, erscheint eine derartige Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, ein allgemeines Ansprechen auf die Therapie sowie eine nachweisbare Verbesserung von B-Symptomen von hoher Relevanz für den Patienten und sollte dem Sicherheitsprofil gegenübergestellt.

Für Duvelisib ergibt sich in der Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie DUO ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Patienten R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien.

### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-214: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|
| Erwachsene Patienten mit R/R CLL nach mindestens 2 Vortherapien | Nicht quantifizierbar |

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zurtreffend.

### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

## 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency 2021. European public assessment report Copiktra®.

2. European Medicines Agency & Committee for Orphan Medicinal Products 2013. Public summary of opinion on orphan designation (S)-3-(1-(9H-purin-6-ylamino)ethyl)-8-chloro-2-phenylisoquinolin-1(2H)-one for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma.

3. Verastem Inc. 2017. A Phase 3 Study of Duvelisib (IPI-145) vs Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Clinical Study Report.

4. Deutsches Arzt Portal 2021. Rückrufe allgemein. Arzerra 100 mg und 1000 mg 3x100 mg und 50 ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Alle Chargen. https://ami.deutschesarztportal.de/?id=1662&Arzneimittelinformationen%5Bdatum%5D=%3E%3D+2018-11-06&page_no_top=83 [abgerufen am 20.12.2021].

5. Novartis Pharma 2021. Fachinformation Kesimpta® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib (neues Anwendungsgebiet: chronische lymphatische Leukämie; in Kombination mit Bendamustin und Rituximab). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4246/2017-03-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_nAWG-Laeukemie-D-262_TrG.pdf.

7. Cartron, G., de Guibert, S., Dilhuydy, M.-S., Morschhauser, F., Leblond, V., Dupuis, J., Mahe, B., Bouabdallah, R., Lei, G. & Wenger, M. 2014. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 124**,** 2196-202.

8. Fischer, K., Cramer, P., Busch, R., Stilgenbauer, S., Bahlo, J., Schweighofer, C. D., Böttcher, S., Staib, P., Kiehl, M. & Eckart, M. J. 2011. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology,* 29**,** 3559-66.

9. Wierda, W. G., Padmanabhan, S., Chan, G. W., Gupta, I. V., Lisby, S., Österborg, A. & Investigators, H.-C.-S. 2011. Ofatumumab is active in patients with fludarabine-

refractory CLL irrespective of prior rituximab: results from the phase 2 international study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 118**,** 5126-9.

10. Keating, M. J., Flinn, I., Jain, V., Binet, J.-L., Hillmen, P., Byrd, J., Albitar, M., Brettman, L., Santabarbara, P. & Wacker, B. 2002. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology,* 99**,** 3554-61.

11. Catovsky, D., Richards, S., Matutes, E., Oscier, D., Dyer, M., Bezares, R., Pettitt, A., Hamblin, T., Milligan, D. & Child, J. 2007. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *The Lancet,* 370**,** 230-9.

12. Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L., Horning, S. J., Coiffier, B., Fisher, R. I., Hagenbeek, A. & Zucca, E. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology,* 25**,** 579-86.

13. Secura Bio Limited 2021. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Copiktra®

14. Secura Bio Inc. 2021. 5th Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Copiktra® (duvelisib).

15. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BJV) 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html.

16. IGWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0; Stand: 05.11.2020. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, in Kraft getreten am 9. Dezember 2021.

18. Cheson, B. D., Byrd, J. C., Rai, K. R., Kay, N. E., O'Brien, S. M., Flinn, I. W., Wiestner, A. & Kipps, T. J. 2012. Novel targeted agents and the need to refine clinical end points in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology,* 30**,** 2820.

19. Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., Hillmen, P., Keating, M. J., Montserrat, E. & Rai, K. R. 2008. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood,* 111**,** 5446-56.

20. Eichhorst, B., Robak, T., Montserrat, E., Ghia, P., Niemann, C., Kater, A., Gregor, M., Cymbalista, F., Buske, C. & Hillmen, P. 2021. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology,* 32**,** 23-33.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Erstlinie, Kombination mit Rituximab) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7422/2021-04-01_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-598_TrG.pdf.

22. European Medicines Agency (EMA) 2020. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man EMA/CHMP/205/95 Rev.5 [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff am 14.12.2021].

23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) - Leitlinie 2020 [Online]. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html#head-authorlist.

24. Gilead Sciences GmbH 2014. Modul 4A: Chronisch lymphatische Leukämie [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-669/2014-09-22_Modul4A_Idelalisib.pdf.

25. Greiner, W., Claes, C., Busschbach, J. & von der Schulenburg, J.-M. G. 2005. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics,* 6**,** 124-30.

26. Cella, D., Lai, J. s., Chang, C. H., Peterman, A. & Slavin, M. 2002. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer,* 94**,** 528-38.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Ibrutinib (Anwendungsgebiet CLL) von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Ibrutinib [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-696/2015-02-02_Nutzenbewertung-G-BA_Ibrutinib_CLL.pdf.

28. Flinn, I. W., Hillmen, P., Montillo, M., Nagy, Z., Illés, Á., Etienne, G., Delgado, J., Kuss, B. J., Tam, C. S., Gasztonyi, Z., Offner, F., Lunin, S., Bosch, F., Davids, M. S., Lamanna, N., Jaeger, U., Ghia, P., Cymbalista, F., Portell, C. A., Skarbnik, A. P., Cashen, A. F., Weaver, D. T., Kelly, V. M., Turnbull, B. & Stilgenbauer, S. 2018. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood,* 132**,** 2446-55.

29. clinicaltrials.gov Registereintrag 2011. NCT02004522: A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02004522.

30. EU-CTR Registereintrag 2014. 2013-002405-61: A Phase 3 Study of IPI-145 versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.

31. ICTRP Registereintrag 2013. Euctr2013-002405-61-Es: Study to assess the safety and efficacy of the study drug IPI-145 in Leukaemia patients compared with Ofatumumab.

32. ICTRP Registereintrag 2013. Nct02004522: A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004522.

33. Secura Bio Limited 2022. Zusätzliche statistische Analysen der Studie IPI-145-07 (DUO) gemäß den Anforderungen des G-BA.

34. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018,13. Ausgabe.

35. Flinn, I. W., O'Brien, S., Kahl, B., Patel, M., Oki, Y., Foss, F. F., Porcu, P., Jones, J., Burger, J. A., Jain, N., Kelly, V. M., Allen, K., Douglas, M., Sweeney, J., Kelly, P. & Horwitz, S. 2018. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K-δ,γ, is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood,* 131**,** 877-87.

36. Infinity Pharmaceuticals 2019. Zulassungunterlagen Duvelisib CLL (maa-cllsll-efficacy-tlfs).

37. Verastem Inc. 2021. Zusätzliche Analyse zum CSR Addendum 01: Overall Survival.

## Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):*

| **Datenbankname** | EMBASE | |
|---|---|---|
| **Suchoberfläche** | Ovid | |
| **Datum der Suche** | 07.11.2016 | |
| **Zeitsegment** | 1974 to 2016 November 04 | |
| **Suchfilter** | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| **#** | **Suchbegriffe** | **Ergebnis** |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

## Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|---|---|---|
| Datenbankname | MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions ® | |
| Suchoberfläche | PubMed | |
| Datum der Suche | 15.12.2021 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Kein Filter | |
| **Zeile** | **Suche** | **Treffer** |
| #1 | Duvelisib[Title/Abstract] OR ipi-145[Title/Abstract] OR COPIKTRA[Title/Abstract] | 132 |
| #2 | chronic[Title/Abstract] AND lymph*[Title/Abstract] AND leukemia[Title/Abstract] | 27462 |
| #3 | "Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell"[Mesh] OR (chronic lymphocytic leukemia)[Title/Abstract] | 24246 |
| #4 | #2 OR #3 | 34949 |
| #5 | #1 AND #4 | 62 |

| | | |
|---|---|---|
| Datenbankname | Cochrane Library | |
| Suchoberfläche | Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 15.12.2021 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Nur klinische Studien [Trials] | |
| **Zeile** | **Suche** | **Treffer** |
| #1 | (Duvelisib or ipi-145 or Copiktra):ti,ab,kw | 54 |
| #2 | (chronic lymph* leukemia):ti,ab,kw | 2525 |
| #3 | MeSH descriptor: [Leukemia, Lymphocytic, Chronic, B-Cell] explode all trees | 513 |
| #4 | #2 or #3 | 2525 |
| #5 | #1 and #4 | 20 |

| | |
|---|---|
| All results | 20 |
| Cochrane Reviews | 0 |
| Cochrane Protocols | 0 |
| Trials | 20 |
| Editorials | 0 |
| Special collections | 0 |
| Clinical Answers | 0 |
| Other Reviews | 0 |

| | | |
|---|---|---|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | EMBASE | |
| Datum der Suche | 15.12.2021 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| Suchfilter | Keine Einschränkung | |
| Zeile | Suche | Treffer |
| #1 | (Duvelisib or ipi-145 or Copiktra):ti,ab,kw | 365 |
| #2 | Duvelisib/exp | 681 |
| #3 | #1 or #2 | 731 |
| #4 | (chronic lymph* leukemia):ti,ab,kw | 45154 |
| #5 | chronic lymphatic leukemia/exp | 46429 |
| #6 | #4 or #5 | 62430 |
| #7 | #3 and #6 | 343 |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:*

| | |
|---|---|
| **Studienregister/ Studienergebnisdatenbank** | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| **Internetadresse** | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| **Datum der Suche** | 07.11.2016 |
| **Eingabeoberfläche** | Standard Search |
| **Suchstrategie** | linagliptin OR BI 1356 |
| **Treffer** | 169 |

## Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---|---|
| Studienregister | clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 15.12.2021 |
| Suchstrategie | Duvelisib or ipi-145 or COPIKTRA |
| Treffer | 47 |

| | |
|---|---|
| Studienregister | clinicaltrialsregister.eu |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 15.12.2021 |
| Suchstrategie | Duvelisib OR ipi-145 OR COPIKTRA |
| Treffer | 11 |

| | |
|---|---|
| Studienregister | ICTRP |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/Default.aspx |
| Datum der Suche | 15.12.2021 |
| Suchstrategie | Duvelisib OR ipi-145 OR COPIKTRA |
| Treffer | 109 Einträge für 59 Studien |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nummer | Publikation | Ausschlussgrund |
|---|---|---|
| 1 | Davids, M. S., Kuss, B. J., Hillmen, P., Montillo, M., Moreno, C., Essell, J., Lamanna, N., Nagy, Z., Tam, C. S., Stilgenbauer, S., Ghia, P., Delgado, J., Lustgarten, S., Weaver, D. T., Youssoufian, H. & Jäger, U. 2020. Efficacy and Safety of Duvelisib Following Disease Progression on Ofatumumab in Patients with Relapsed/Refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. Clin Cancer Res, 26, 2096-103. | A5 |
| 2 | Flinn, I. W., O'Brien, S., Kahl, B., Patel, M., Oki, Y., Foss, F. F., Porcu, P., Jones, J., Burger, J. A., Jain, N., Kelly, V. M., Allen, K., Douglas, M., Sweeney, J., Kelly, P. & Horwitz, S. 2018. Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K-δ,γ, is clinically active in advanced hematologic malignancies. Blood, 131, 877-87. | A5 |
| 3 | O'Brien, S., Patel, M., Kahl, B. S., Horwitz, S. M., Foss, F. M., Porcu, P., Jones, J., Burger, J., Jain, N., Allen, K., Faia, K., Douglas, M., Stern, H. M., Sweeney, J., Kelly, P., Kelly, V. & Flinn, I. 2018. Duvelisib, an oral dual PI3K-δ,γ inhibitor, shows clinical and pharmacodynamic activity in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma in a phase 1 study. Am J Hematol, 93, 1318-26. | A5 |

### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nummer | Register<br><br>ID | Titel | Jahr | Link | Einschluss-kriterium nicht erfüllt oder Ausschluss-kriterium erfüllt |
|---|---|---|---|---|---|
| **Clinicaltrials.gov** | | | | | |
| 1 | Nct02598570 | *Study Evaluating Duvelisib in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma* | 2015 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02598570 | A1 |
| 2 | Nct02640833 | *A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor* | 2016 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640833 | A2 |
| 3 | Nct03961672 | *Intermittent Duvelisib Dosing in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma* | 2020 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03961672 | A5 |
| 4 | Nct02028039 | *IPI-145 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028039 | A1 |
| 5 | Nct02783625 | *Trial of Duvelisib in Combination With Either Romidepsin or Bortezomib in* | 2016 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783625 | A2 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Relapsed/Refractory T-cell Lymphomas* | | | |
| 6 | Nct02158091 | *A Phase 1b/2 Study of IPI-145 Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With CLL* | 2014 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158091 | A2 |
| 7 | Nct03534323 | *Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS* | 2018 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534323 | A2 |
| 8 | Nct04652960 | *Duvelisib and Nivolumab for the Treatment of Stage IIB-IVB Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome* | 2021 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04652960 | A1 |
| 9 | Nct04639843 | *Doxorubicin, CC-(486) (5-azacitidine), Romidepsin, and Duvelisib (hARD) for T-cell Lymphoma* | 2020 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04639843 | A2 |
| 10 | Nct04331119 | *Duvelisib Maintenance After Autologous Stem Cell Transplant in T-Cell and Indolent B-Cell Lymphomas* | 2020 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04331119 | A1 |
| 11 | Nct04372602 | *Duvelisib to Combat COVID-19* | 2020 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372602 | A1 |
| 12 | Nct04209621 | *Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma* | 2020 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04209621 | A5 |
| 13 | Nct01871675 | *Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01871675 | A2 |
| 14 | Nct04487886 | *Duvelisib Ameliorates Manifestations of Pneumonia in Established Novel Coronavirus Infection (COVID-19)* | 2020 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04487886 | A1 |
| 15 | Nct01476657 | *A Phase 1 Study of Duvelisib in Patients With Advanced Hematologic Malignancies* | 2011 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476657 | A1 |
| 16 | Nct01549106 | *IPI-145 Single Ascending, Multiple Ascending, Food Effect and Drug-Drug-Interaction Study* | 2011 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549106 | A5 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 17 | Nct01653756 | *A Phase 2a, Efficacy and Safety Study of Duvelisib in Mild Asthmatic Subjects* | 2012 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653756 | A1 |
| 18 | Nct01882803 | *A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO)* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882803 | A1 |
| 19 | Nct02004522 | *A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO)* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004522 | einge-schlossen |
| 20 | Nct01836861 | *IPI-145 ADME and Absolute Bioavailability Study* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836861 | A1 |
| 21 | Nct02049515 | *A Phase 3 Extension Study of Duvelisib and Ofatumumab in Patients With CLL/SLL Previously Enrolled in Study IPI-145-07* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049515 | A5 |
| 22 | Nct01947777 | *Phase 1 Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of IPI-145* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947777 | A1 |
| 23 | Nct01925911 | *Phase 1 Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of IPI-145 on the Pharmacokinetics of Midazolam* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925911 | A1 |
| 24 | Nct01851707 | *A Double-Blind Study Evaluating Duvelisib in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone* | 2013 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851707 | A1 |
| 25 | Nct02095587 | *Duvelisib in Hepatically Impaired Subjects Compared to Healthy Subjects* | 2014 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095587 | A1 |
| 26 | Nct02307461 | *Bioequivalence of Duvelisib and Food Effect on Pharmacokinetics of IPI-145* | 2014 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307461 | A1 |
| 27 | Nct02391545 | *A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO)* | 2014 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391545 | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 28 | Nct02204982 | *Study of Duvelisib in Combination With Rituximab vs Rituximab in Subjects With Previously Treated Follicular Lymphoma* | 2014 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204982 | A2 |
| 29 | Nct02292225 | *Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY)* | 2015 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292225 | A2 |
| 30 | Nct02576275 | *A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA)* | 2015 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576275 | A2 |
| 31 | Nct02605694 | *Duvelisib With Rituximab vs R-CHOP in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FRESCO)* | 2015 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605694 | A2 |
| 32 | Nct02711852 | *A Long-term, Continued Treatment and Follow-up Study in Subjects With Hematologic Malignancies Treated With Duvelisib (IPI-145)* | 2016 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711852 | A5 |
| 33 | Nct03370185 | *Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Small Lymphocytic Lymphoma* | 2018 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370185 | A5 |
| 34 | Nct03372057 | *A Study of Duvelisib in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)* | 2018 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372057 | A1 |
| 35 | Nct04038359 | *A Phase 2 Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. (TEMPO)* | 2019 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04038359 | A1 |
| 36 | Nct04193293 | *A Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer* | 2020 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04193293 | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 37 | Nct03892044 | *Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma* | 2019 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892044 | A1 |
| 38 | Nct04707079 | *A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma* | 2019 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04707079 | A1 |
| 39 | Nct04836832 | *Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma* | 2021 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04836832 | A1 |
| 40 | Nct04688658 | *Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma* | 2021 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688658 | A1 |
| 41 | Nct04803201 | *Testing the Addition of Duvelisib or CC-486 to the Usual Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma* | 2021 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04803201 | A1 |
| 42 | Nct04890236 | *Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study* | 2021 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236 | A1 |
| 43 | Nct05065866 | *Duvelisib in Combination With CC-486 in Lymphoid Malignancy* | 2021 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065866 | A2 |
| 44 | Nct05010005 | *A Study of Ruxolitinib and Duvelisib in People With Lymphoma* | 2021 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05010005 | A2 |
| 45 | Nct05044039 | *Duvelisib Following Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy* | 2021 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05044039 | A1 |
| 46 | Nct05057247 | *Duvelisib Plus Docetaxel In Recurrent/Metastatic HNSCC* | 2022 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057247 | A2 |
| 47 | Nct04890236 | *Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell* | 2022 | https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236 | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Lymphoma, DEEP T CELLS Study* | | | |
| **EU-CTR** | | | | | |
| 1 | 2012-001729-28 | *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Dose, Cross-Over, Efficacy and Safety Study of IPI-145 in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge* | 2012 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001729-28 | A1 |
| 2 | 2012-003724-20 | *A Phase 2, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate Multiple Dose Levels of IPI- 145 with Background Methotrexate in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis and an* | 2013 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003724-20 | A1 |
| 3 | 2013-002405-61 | *A Phase 3 Study of IPI-145 versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma* | 2014 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002405-61 | einge-schlossen |
| 4 | 2013-003639-31 | *A Study of IPI-145 and Ofatumumab in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Previously Enrolled in Study IPI-145-07* | 2014 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003639-31 | A5 |
| 5 | 2013-002406-31 | *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study of IPI-145 in Combination with Rituximab vs Rituximab in Subjects with Previously-Treated Follicular Lymphoma* | 2014 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002406-31 | A1 |
| 6 | 2014-005459-13 | *A Two-arm, Phase 1b/2 Study of IPI-145 Administered in Combination with Rituximab or Obinutuzumab in Subjects with Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma* | 2015 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005459-13 | A1 |
| 7 | 2015-004033-28 | *A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Duvelisib Administered in Combination with Rituximab and Bendamustine vs Placebo Administered in Combination* | 2016 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004033-28 | A2 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *with Rituximab and Bendamustine in Subjects* | | | |
| 8 | 2015-004729-15 | *A Phase 2, Randomized Study of Duvelisib Administered in Combination with Rituximab vs R-CHOP in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma* | 2016 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004729-15 | A1 |
| 9 | 2013-004008-20 | *A Phase 2 Study of IPI-145 in Subjects with Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma* | 2014 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004008-20 | A1 |
| 10 | 2019-001381-14 | *A Phase 2, Randomized, Open-label, 2-Arm Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)* | 2019 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14 | A1 |
| 11 | 2019-001123-13 | *A Multi-Center, Phase 2, Open-label, Parallel Cohort Study of Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL)* | 2020 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001123-13 | A1 |
| **ICTRP** | | | | | |
| 1 | Nct04639843 | *Doxorubicin, CC-(486) (5-azacitidine), Romidepsin, and Duvelisib (hARD) for T-cell Lymphoma* | 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04639843 | A2 |
| 2 | Nct04652960 | *Duvelisib and Nivolumab for the Treatment of Stage IIB-IVB Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome* | 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04652960 | A1 |
| 3 | Nct02640833 | *A Study of Duvelisib and Venetoclax in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, or Indolent or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma, Who Have Not Previously Received a Bcl-2 or PI3K Inhibitor* | 2015 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640833 | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 4 | Nct02598570 | *Study Evaluating Duvelisib in Japanese Subjects With Relapsed or Refractory Lymphoma* | 2015 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02598570 | A1 |
| 5 | Nct03961672 | *Intermittent Duvelisib Dosing in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma* | 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03961672 | A5 |
| 6 | Nct02028039 | *IPI-145 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* | 2014 | http://clinicaltrials.gov/show/NCT02028039 | A1 |
| 7 | Nct02783625 | *Trial of Duvelisib in Combination With Either Romidepsin or Bortezomib in Relapsed/Refractory T-cell Lymphomas* | 2016 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02783625 | A1 |
| 8 | Euctr2012-003724-20-Hu | *A study of IPI-145 or placebo in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis who are currently taking methotrexate.* | 2012 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003724-20 | A1 |
| 9 | Euctr2012-001729-28-Gb | *Efficacy and Safety Study in Mild Asthmatic Subjects Undergoing Allergen Challenge* | 2012 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001729-28 | A1 |
| 10 | Euctr2013-002405-61-Es | *Study to assess the safety and efficacy of the study drug IPI-145 in Leukaemia patients compared with Ofatumumab* | 2013 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002405-61 | einge-schlossen |
| 11 | Euctr2013-003639-31-It | *Study to assess the safety of the study drug IPI-145 or ofatumumab in leukemia patients* | 2013 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003639-31 | A5 |
| 12 | Euctr2013-002406-31-It | *Study to evaluate the efficacy of IPI-145 administered in combination with rituximab vs placebo in combination with rituximab in subjects with previously treated CD20-positive FL* | 2014 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002406-31 | A1 |
| 13 | Euctr2013-002406-31-Gb | *Study to evaluate the efficacy of IPI-145 administered in combination with rituximab vs placebo in combination* | 2014 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *with rituximab in subjects with previously treated CD20-positive FL* | | ct_number:2013-002406-31 | |
| 14 | Drks00005828 | *A Phase 3 Extension Study of IPI-145 and Ofatumumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Previously Enrolled in Study IPI-145-07* | 2014 | http://www.drks.de/DRKS00005828 | A5 |
| 15 | Euctr2014-005459-13-Be | *Subjects with previously untreated Follicular Lymphoma will be treated with a combination of the study drug IPI-145 and Rituximab or Obinutuzumab* | 2015 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005459-13 | A1 |
| 16 | Nct02158091 | *A Phase 1b/2 Study of IPI-145 Plus FCR in Previously Untreated, Younger Patients With CLL* | 2014 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158091 | A2 |
| 17 | Nct03534323 | *Duvelisib and Venetoclax in Relapsed or Refractory CLL or SLL or RS* | 2018 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03534323 | A2 |
| 18 | Nct04331119 | *Duvelisib Maintenance After Autologous Stem Cell Transplant in T-Cell and Indolent B-Cell Lymphomas* | 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04331119 | A1 |
| 19 | Nct04372602 | *Duvelisib to Combat COVID-19* | 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04372602 | A1 |
| 20 | Nct04209621 | *Duvelisib for Ibrutinib-Resistant Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma* | 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04209621 | A5 |
| 21 | ChiCTR2000032427 | *Clinical study of Duvelisib in subjects with relapsed and refractory follicular lymphoma* | 2020 | http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52855 | A1 |
| 22 | Nct01871675 | *Study of IPI-145 in Combination With Rituximab or Bendamustine/Rituximab in Hematologic Malignancies* | 2013 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01871675 | A2 |
| 23 | Nct04487886 | *Duvelisib Ameliorates Manifestations of Pneumonia in Established Novel Coronavirus Infection (COVID-19)* | 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04487886 | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 24 | Nct01476657 | *A Phase 1 Study of Duvelisib in Patients With Advanced Hematologic Malignancies* | 2011 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01476657 | A5 |
| 25 | Nct01549106 | *IPI-145 Single Ascending, Multiple Ascending, Food Effect and Drug-Drug-Interaction Study* | 2012 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01549106 | A1 |
| 26 | Nct01653756 | *A Phase 2a, Efficacy and Safety Study of Duvelisib in Mild Asthmatic Subjects* | 2012 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01653756 | A1 |
| 27 | Nct01947777 | *Phase 1 Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of IPI-145* | 2013 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01947777 | A1 |
| 28 | Nct01836861 | *IPI-145 ADME and Absolute Bioavailability Study* | 2013 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01836861 | A1 |
| 29 | Nct01851707 | *A Double-Blind Study Evaluating Duvelisib in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate Alone* | 2013 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01851707 | A1 |
| 30 | Nct01882803 | *A Phase 2 Study of Duvelisib in Subjects With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (DYNAMO)* | 2013 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01882803 | A1 |
| 31 | Nct01925911 | *Phase 1 Study in Healthy Subjects to Evaluate the Effect of IPI-145 on the Pharmacokinetics of Midazolam* | 2013 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925911 | A1 |
| 32 | Nct02004522 | *A Phase 3 Study of Duvelisib Versus Ofatumumab in Patients With Relapsed or Refractory CLL/SLL (DUO)* | 2013 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02004522 | einge-schlossen |
| 33 | Nct02049515 | *A Phase 3 Extension Study of Duvelisib and Ofatumumab in Patients With CLL/SLL Previously Enrolled in Study IPI-145-07* | 2014 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02049515 | A5 |
| 34 | Nct02095587 | *Duvelisib in Hepatically Impaired Subjects Compared to Healthy Subjects* | 2014 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02095587 | A1 |
| 35 | Nct02204982 | *Study of Duvelisib in Combination With Rituximab vs Rituximab in Subjects With* | 2014 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02204982 | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Previously Treated Follicular Lymphoma* | | | |
| 36 | Nct02292225 | *Duvelisib With Obinutuzumab in Patients With CLL/SLL Previously Treated With a BTKi (SYNCHRONY)* | 2014 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02292225 | A5 |
| 37 | Nct02307461 | *Bioequivalence of Duvelisib and Food Effect on Pharmacokinetics of IPI-145* | 2014 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02307461 | A1 |
| 38 | Nct02391545 | *A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab or Obinutuzumab in Subjects With Previously Untreated CD20+ Follicular Lymphoma (CONTEMPO)* | 2015 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02391545 | A1 |
| 39 | Nct02576275 | *A Study of Duvelisib in Combination With Rituximab and Bendamustine vs Placebo in Combination With Rituximab and Bendamustine in Subjects With Previously-Treated Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (BRAVURA)* | 2015 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576275 | A1 |
| 40 | Nct02605694 | *Duvelisib With Rituximab vs R-CHOP in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FRESCO)* | 2015 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605694 | A1 |
| 41 | Nct02711852 | *A Long-term, Continued Treatment and Follow-up Study in Subjects With Hematologic Malignancies Treated With Duvelisib (IPI-145)* | 2016 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02711852 | A5 |
| 42 | Nct03370185 | *Phase 2 Study of Duvelisib in Previously Treated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia /Small Lymphocytic Lymphoma* | 2017 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370185 | A5 |
| 43 | Nct03372057 | *A Study of Duvelisib in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL)* | 2017 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03372057 | A1 |
| 44 | Euctr2019-001381-14-Gb | *A Phase 2, Randomized, Open-label, 2-Arm Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects with* | 2019 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudra | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) - A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma(iNHL)* | | ct_number:2019-001381-14 | |
| 45 | Euctr2019-001123-13-Gb | *An Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma* | 2019 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001123-13 | A1 |
| 46 | Euctr2019-001381-14-Cz | *A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL)* | 2019 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14 | A1 |
| 47 | Nct04038359 | *A Phase 2 Study Comparing 2 Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Subjects With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. (TEMPO)* | 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04038359 | A1 |
| 48 | Nct04193293 | *A Study of Duvelisib in Combination With Pembrolizumab in Head and Neck Cancer* | 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04193293 | A1 |
| 49 | Nct04342117 | *Observational Trial of Real-World Treatment Utilization and Effectiveness of PI3K-inhibitors in CLL/SLL and FL* | 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04342117 | A5 |
| 50 | Nct03892044 | *Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma* | 2019 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03892044 | A1 |
| 51 | JPRN-JapicCTI-194871 | *A Phase Ib Study of YHI-1702 in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma* | 2019 | https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194871 | A5 |
| 52 | Nct04707079 | *A Safety and Efficacy Study of Duvelisib in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma* | 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04707079 | A1 |
| 53 | Nct04688658 | *Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma* | 2020 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04688658 | A1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 54 | Nct04803201 | *Testing the Addition of Duvelisib or CC-486 to the Usual Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma* | 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04803201 | A1 |
| 55 | Nct04890236 | *Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study* | 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04890236 | A1 |
| 56 | Nct05010005 | *A Study of Ruxolitinib and Duvelisib in People With Lymphoma* | 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT05010005 | A2 |
| 57 | Nct04836832 | *Acalabrutinib and Duvelisib for the Treatment of Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma* | 2021 | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04836832 | A2 |
| 58 | Euctr2019-001381-14-It | *A Phase 2 Study of Intermittent Dosing Schedules of Duvelisib in Indolent Non-Hodgkin Lymphoma(iNHL)* | 2021 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001381-14 | A1 |
| 59 | Euctr2019-001123-13-It | *An Efficacy and Safety of Duvelisib in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma.* | 2021 | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001123-13 | A1 |

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

## Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-215 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-215 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die DUO-Studie (IPI-145-07)

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **Studienziel** | | |
| **2 b** | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Phase-III-Studie von Duvelisib (DUO, IPI-145-07) gegenüber Ofatumumab bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom.<br><br><u>Ziel war es die Überlegenheit von Duvelisib gegenüber Ofatumumab zu zeigen.</u><br><br><u>Primäres Ziel:</u><br>Beurteilung der Wirksamkeit von Duvelisib-Monotherapie gegenüber Ofatumumab-Monotherapie bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (R/R) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL).<br><br><u>Sekundäre Ziele:</u><br>- Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Duvelisib<br>- Bewertung der Pharmakokinetik von Duvelisib und, falls zutreffend, seiner Metaboliten<br><br><u>Explorative Ziele:</u><br>- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten<br>- Bewertung pharmakodynamischer Biomarker von Duvelisib<br>- Evaluation von Biomarker, die die klinische Aktivität und/oder Sicherheit von Duvelisib vorhersagen können<br>- Untersuchung der Mechanismen von Resistenz bei Patienten, die ein Fortschreiten der Krankheit |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | während der Behandlung mit Duvelisib oder Ofatumumab zeigen<br>- Bewertung genomischer Merkmale von Tumoren, die das Ansprechen bei mit Duvelisib oder Ofatumumab behandelten Patienten vorhersagen |
| **Methoden** | | |
| **3** | Studiendesign | |
| **3a** | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Multizentrische, zweiarmige, randomisierte, offene, Phase-III-Studie.<br>Zentrale Randomisierung im Verhältnis 1:1.<br>Die Randomisierung erfolgt für jede Kohorte getrennt und stratifiziert nach folgenden Faktoren:<br>• Hochrisiko-Zytogenetik (d. h. 17p-Deletion)<br>• refraktärem oder frühem Rezidiv auf eine Purin-Analoga-basierte Therapie (d. h. Progression < 12 Monate nach Fludarabin/Pentostatin)<br>• Zytopenie(n) des Grades 4 bei Baseline. |
| **3b** | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | 02. April 2014 - Amendment 1:<br>• Einschlusskriterium Nr. 3 wurde modifiziert, um die Kriterien für die Teilnahme an der Studie im Hinblick auf eine vorherige Purin-Analoga-basierte Therapie klarer zu definieren. Diese Änderung beinhaltete die Hinzufügung einer Zeitkomponente hinsichtlich eines Rezidivs nach vorheriger Therapie<br>• Überarbeitung der Liste nicht erlaubter Medikamente oder Verfahren innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens, um die Verwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung hinzuzufügen. Die Angaben zu anderen Prüftherapien wurden ebenfalls modifiziert, um Folgendes zu streichen:<br>- "Patienten, die Prüfpräparate mit einer Halbwertszeit von > 3 Tagen oder einer unbekannten Länge erhalten haben, können von Fall zu Fall nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor zugelassen werden"<br>• Änderung des Ausschlusskriteriums Baseline QT-Zeit mit Fridericia's Korrektion (QTcF) von > 480 ms auf > 500 ms<br>• Aktualisierte Behandlungsmodifikationen (d. h. Dosisunterbrechungen/Abwarten) mit Behandlungsunterbrechung für mit Duvelisib |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | behandelte Patienten jetzt auf der Grundlage neu auftretender Grad 3 QTc > 20 ms im Vergleich zu Baseline<br>• Einführung des zusätzlichen sekundären Endpunktes Lymphknoten-Ansprechrate (Lymph node Response Rate, LNRR)<br>• Neuordnung der sekundären Endpunkte aufgrund einer erneuten Überprüfung der statistischen Annahmen<br>• Die statistischen Abschnitte wurden geändert, um das Gesamtdesign der Studie zu verbessern. Die Wirksamkeitsgrenzen für die Prüfung des primären Endpunkts PFS wurden aus folgenden Gründen vom Pocock-Typ auf den O'Brien-Fleming-Typ geändert:<br>- Die Überlegenheit von Duvelisib im Vergleich zu Ofatumumab in Bezug auf das PFS wird nicht von einem unabhängigen Bewertungsgremium bei einer Interimsanalyse bewertet, es sei denn, es werden sehr überzeugende Beweise für die Wirksamkeit vorgelegt<br>- Nach dieser Änderung war das Abbruchkriterium für die Wirksamkeit ein einseitiger p-Wert von 0,0015 (entspricht ungefähr einer Hazard Ration [HR] von 0,540). Unter der Annahme, dass das mediane progressuinsfreie Überleben (Progression-free Survival [PFS]) für den Ofatumumab-Arm 9 Monate beträgt, wird das Abbruchkriterium erst dann erfüllt sein, wenn das mediane PFS für den Duvelisib-Arm ca. 16,7 Monate beträgt<br>- Für die gleiche Anzahl von Ereignissen wie beim vorherigen Design (185 Ereignisse) ist die Gesamt-Power größer als beim vorangegangenen Design (93 % vs. 87 %)<br>• Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden in die folgenden 2 Kategorien eingeteilt:<br>- Wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte, darunter das Gesamtüberleben (Overall Survival [OS]), die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate [ORR]), die |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | LNRR und die Rate der hämatologischen Regeneration stehen unter Typ-I-Fehlerkontrolle. Sie werden getestet, wenn und nur wenn der primäre Endpunkt signifikant ist.<br>- Der weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkt, die Dauer des Ansprechens (Duration of Response [DOR]), wird deskriptiv zusammengefasst.<br>• Duvelisib Bewertung<br>- Zusätzliche Erhebungen von Biomarkern zu Zyklus 15 und Zyklus 19<br>• Pharamakokinetische (PK) Bewertungen:<br>- Änderung der PK-Untersuchungen auf serielle Blutentnahmen zu Zyklus 2 Tag 1, mit zusätzlichen Blutentnahmen zu Zyklus 3 und Zyklus 7<br>• Ofatumumab Bewertung<br>- Zusätzliche Erhebungen von Biomarkern zu Zyklus 19<br>• Beurteilung des Ansprechens und Follow-up:<br>- Ein komplettes Blutbild (Teil der Beurteilung des Ansprechens) wird nun alle 3 Monate nach Zyklus 19 Tag 1 erhoben<br>- Zusätzliche Beurteilung des Ansprechens zu Zyklus 5 Tag 1<br>- Hinzugefügt wurde, dass Computertomographie (CT)-Scans, neben anderen Beurteilungen, verfügbar sein sollten zur Bestätigung von vollständigem Ansprechen (Complete Response [CR]) oder partiellem Ansprechen (Partial Response [PR]) nach Aufrechterhaltung eines Ansprechens für mindestens 2 Zyklen der Behandlung<br>• Aktualisierte Richtlinien zur Modifikation der Behandlung basierend auf neueren klinischen Daten mit Duvelisib und neuen Einschränkungen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten des Grades 3<br>• Überarbeitung der Duvelisib-Dosisreduktionsstufen<br>• Die Richtlinien zur Unterbrechung/Modifikation der Behandlung |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | mit Ofatumumab wurden überarbeitet, um sie mit den Fachinformationen in Einklang zu bringen und um spezifische Anweisungen für Thrombozytopenie Grad 3 und Blutungen Grad 2 aufzunehmen<br>• Hinzugefügt wurde das Unterbrechen der Behandlung mit Ofatumumab bei Thrombozytopenie Grad 3 in Verbindung mit einer Blutung ≥ Grad 2 bis zur Rückkehr zu einem Wert ≤ Grad 1 oder dem Ausgangswert, um ein Angleichen an Duvelisib zu erreichen<br>• Zusätzlicher Text für Patienten mit einer Zytomegalievirus- oder Epstein-Barr-Virus-Infektion in der Vorgeschichte und/oder Patienten, die an der Studie teilnehmen, während sie eine antivirale Prophylaxe erhalten<br>• Neuer Abschnitt für Sicherung der Bildgebung hinzugefügt<br>• Aktualisierter Abschnitt zur Beurteilung des Ansprechens und des Progressionsstatus durch den Prüfarzt zur Angleichung an die International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL)- und International Working Group (IWG)-Kriterien<br>02. März 2015 - Amendment 2:<br>• Änderung der QTcF Ausschlusskriterien von QTcF > 500 ms auf > 480 ms; Überarbeitung der "Dosisunterbrechungs-/Beibehalte-/Modifizierungsrichtlinien" bei Unterbrechung der Behandlung mit QTcF-Verlängerungen ≥ Grad 3 (≥ 500 ms)<br>09. Februar 2017 - Amendment 3:<br>• Der Sponsor der DUO-Studie wurde von Infinity auf Verastem geändert<br>• Die maximale Anzahl von Duvelisib Behandlungszyklen (39 Zyklen) wurde gestrichen, um den Patienten, die nach 39 Zyklen einen klinischen Nutzen erfahren die Möglichkeit zu geben, die Duvelisib Behandlung bis zur Progression der Erkrankung oder einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen<br>• Die Kriterien für den Erhalt von zusätzlichem Duvelisib nach Zyklus 19 wurden angepasst, um den potenziellen klinischen Nutzen einer stabilen Erkrankung (Stable Disease [SD]) zu berücksichtigen |
| **4** | Probanden / Patienten | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **4a** | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u><br>1. Alter 18 Jahre oder älter<br>2. Diagnose einer aktiven CLL oder SLL, die mindestens eines der iwCLL 2008 Kriterien für einen Behandlungsbedarf (Binet-Stadium ≥ B und/oder Rai-Stadium ≥ I) abdeckt<br>3. Krankheitsprogress oder Rezidiv während oder nach mindestens einer vorangegangenen CLL/SLL-Therapie<br>4. Nicht geeignet für die Behandlung mit einer Purin-Analoga-basierten Therapie (gemäß National Comprehensive Cancer Network [NCCN]- oder European Society for Medical Oncology [ESMO]-Richtlinien), einschließlich Rezidiv innerhalb von ≤ 36 Monate nach einer Purin-basierten Chemoimmuntherapie oder Rezidiv innerhalb von ≤ 24 Monate nach einer Purin-basierten Monotherapie<br>5. Eine zytogenetische oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs-Analyse der leukämischen Zellen innerhalb von 24 Monaten nach Randomisierung ist erforderlich, um das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer 17p-Deletion zu dokumentieren. Hinweis: Wenn eine Probe innerhalb von 24 Monaten nicht verfügbar ist, sollte sie als Teil der Screening-Laborauswertung erfolgen, um die Stratifizierung zu sichern<br>6. Messbare Erkrankung mit einer Lymphknotenmasse oder Tumormasse ≥ 1,5 cm in mindestens einer Dimension bei einer CT<br>7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0-2 (korrespondiert mit einem Karnofsky Performance Status [KPS] ≥ 60 %)<br>8. Bereitschaft Duvelisib oder Ofatumumab in der im Protokoll definierten Dosis und den Zeitintervallen zu erhalten<br>9. Muss die folgenden Laborparameter erfüllen:<br>- Aspartat-Aminotransferase (AST/ Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [GOT]) oder Alanin-Aminotransferase (ALT/Glutamat-Pyruvat-Transaminase [GPT]) ≤ 3 x obere Normwertgrenze (ULN)<br>- Gesamt Bilirubin ≤ 1,5 x ULN<br>- Serum-Kreatinin ≤ 2,0 x ULN<br>- Hämoglobin ≥ 8,0 g/dL mit oder ohne Transfusionsunterstützung<br>- Thrombozytenzahl ≥ 10 000 µL mit oder ohne Transfusionsunterstützung<br>10. Für Frauen im gebärfähigen Alter negativer Serum humanes Choriongonadotropin (beta-hCG) Schwangerschaftstest innerhalb von 1 Woche vor der Randomisierung (Frauen im gebärfähigen Alter definiert als geschlechtsreife Frauen ohne chirurgische Sterilisation oder Frauen, die nicht auf natürliche Weise postmenopausal für mindesten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 24 aufeinanderfolgende Monate sind [für Frauen ≤ 55 Jahre] oder 12 aufeinanderfolgende Monate sind [für Frauen > 55 Jahre])<br>11. Bereitschaft von männlichen und weiblichen Patienten, die nicht chirurgisch sterilisiert oder postmenopausal sind, für die Dauer der Studie medizinisch vertretbare Methoden der Geburtenkontrolle anzuwenden, einschließlich 30 Tage nach der letzten Dosis von Duvelisib und für 12 Monate nach der letzten Dosis Ofatumumab. Sexuell aktive Männer und Frauen, die orale Kontrazeptiva verwenden, sollten auch eine Barriere-Methode verwenden.<br>12. Fähigkeit zur freiwilligen Unterzeichnung der Einverständniserklärung und zur Einhaltung des gesamten Studienbesuchsplans sowie aller Anforderungen des Protokolls<br>13. Unterschriebene und mit Datum versehene Einwilligungserklärung der institutionellen Prüfstelle (Institutional Review Board [IRB])-/des unabhängigen Ethik-Komitees (Independent Ethics Committee [IEC]) vor Durchführung studienspezifischer Screening-Verfahren<br><br><u>Ausschlusskriterien:</u><br>1. Vorgeschichte von Richter-Transformation oder prolymphozytärer Leukämie<br>2. Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) oder idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), die unkontrolliert ist oder > 20 mg Prednison einmal täglich erfordert (oder äquivalent) zur Erhaltung von Hämoglobin > 8,0 g/dL oder Thrombozyten > 10 000 µL ohne Transfusionsunterstützung<br>3. Refraktär gegenüber Ofatumumab (definiert als Progression oder Rezidiv < 12 Monate nach Erhalt einer Ofatumumab-Monotherapie oder < 24 Monate nach Erhalt eines Ofatumumab-haltigen Regimes)<br>4. Vorherige allogene Transplantation (vorherige autologe Stammzelltransplantation > 6 Monate vor Studieneintritt ist erlaubt)<br>5. Kenntnis eines Lymphoms oder einer Leukämie des zentralen Nervensystems (ZNS); Patienten mit Symptomen einer ZNS-Erkrankung müssen vor der Randomisierung einen negativen CT-Scan oder eine negative diagnostische Liquor-Punktion aufweisen<br>6. Vorherige Exposition gegenüber einem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor (z. B. GS-1101, Duvelisib) oder einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor<br>7. Verwendung eines der folgenden Medikamente oder Verfahren innerhalb des angegebenen Zeitrahmens:<br>- Verwendung von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisierung<br>- Chemotherapie, Strahlentherapie oder ablative Therapie innerhalb von 3 Wochen |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | vor der Randomisierung<br>- Tyrosinkinase-Inhibitor innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung<br>- Andere (oben nicht aufgeführte) Untersuchungstherapie innerhalb von 3 Wochen vor Randomisierung<br>8. Laufende Behandlung mit chronischen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin) oder systemischen Steroide > 20 mg Prednison (oder Äquivalent).<br>9. Vorgeschichte einer Tuberkulosebehandlung innerhalb der letzten zwei Jahre<br>10. Laufende systemische bakterielle, pilzartige oder virale Infektionen zum Zeitpunkt des Beginns der Studienbehandlung (definiert als Bedarf an intravenösen antimikrobiellen, antimykotischen oder antiviralen Mittel)<br>- Patienten, die eine antimikrobielle, antimykotische oder antivirale Prophylaxe erhalten, sind nicht explizit ausgeschlossen, wenn alle anderen Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllt sind und keine Anzeichen für eine aktive Infektion zum Zeitpunkt der Randomisierung vorliegen<br>11. Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)<br>12. Frühere, aktuelle oder chronische Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion<br>13. Alkoholmissbrauch oder chronische Lebererkrankung in der Vorgeschichte (ausgenommen metastasierende Erkrankungen der Leber)<br>14. Untauglichkeit für eine prophylaktische Behandlung gegen Pneumocystis oder Herpes Simplex Virus (HSV)<br>15. Basis-QTcF > 480 ms (Durchschnitt dreifacher Messwerte) Hinweis: Dieses Kriterium gilt nicht für Patienten mit einem Rechts- oder Links-Schenkelblock<br>16. Instabiler oder schwerer unkontrollierter medizinischer Zustand (z. B. instabile Herzfunktion, instabiler Lungenzustand) oder eine ernsthafte medizinische Erkrankung oder ein abnormaler Laborbefund, der nach Meinung des Prüfarztes das Risiko des Patienten während der Teilnahme an dieser Studie erhöhen würde<br>17. Zeitgleich aktive maligne Erkrankung mit Ausnahme von Nichtmelanozytärerm Hautkrebs oder Karzinomen im Bereich des Gebärmutterhalses, der Harnblase oder der Prostata, die keine Behandlung erfordern. Patienten mit früheren malignen Erkrankungen sind teilnahmeberechtigt, vorausgesetzt, sie sind seit ≥ 2 Jahren krankheitsfrei<br>18. Vorgeschichte von Schlaganfall, instabiler Angina pectoris, Myokardinfarkt oder ventrikulärer |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Arrhythmie, die eine medikamentöse oder mechanische Kontrolle innerhalb der letzten 6 Monate erforderten<br>19. Einnahme von Medikamenten oder Nahrungsmitteln, die starke Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom $P_{450}$ 3A4 (CYP3A) sind, innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung<br>20. Frühere chirurgische Eingriffe oder gastrointestinale Funktionsstörungen, die die Arzneimittelabsorption beeinflussen können (z. B. Magenbypass-Operation, Gastrektomie)<br>21. Größere Operation oder invasiver Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung<br>22. Schwangere oder stillende Frauen<br>23. Überempfindlichkeit gegen Ofatumumab oder seiner Hilfsstoffe |
| **4b** | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Studienmanagement: Verastem Inc., USA<br>Zentren: 62 Zentren in 11 Ländern<br>Länder: USA, Australien, Neuseeland, Österreich, Belgien, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Spanien, Vereinigtes Königreich<br>Unabhängiges Bewertungsgremium: Das Ansprechen und der Progressionsstatus wurden durch ein unabhängiges Komitee (Independent Review Committee [IRC]) aus Radiologen und Onkologen gemäß den überarbeiteten iwCLL/IWG-Ansprechkriterien und regional durch eine Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfarzt bewertet. Die IRC-Bewertung wurde für die primären Analysen der ansprech- und progressionsbasierten Wirksamkeitsendpunkte verwendet. |
| **5** | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Darreichungsform und Dauer der Behandlung:<br>Duvelisib wurde oral (als Kapsel) zweimal täglich in Zyklen von 28 Tagen während der gesamten Studie eingenommen. Die Anfangsdosierung betrug 25 mg zweimal täglich, obwohl die Dosis bei einzelnen Patienten aufgrund von auftretender Toxizität in Verbindung mit Duvelisib oder nach Ermessen des Prüfarztes modifiziert werden konnte (reduziert oder ausgesetzt).<br><br>Patienten, die zu Ofatumumab randomisiert wurden, erhielten 8 wöchentliche Infusionen, beginnend mit einer Anfangsdosis von Ofatumumab 300 mg intravenös (i. v.) an Tag 1, gefolgt von 7 wöchentlichen Dosen von 2000 mg i. v.; danach erhielten die Patienten Ofatumumab 2000 mg i. v. einmal pro Monat für 4 Monate. Die Verabreichung von Ofatumumab sollte gemäß Fachinformation 12 Dosen nicht überschreiten (innerhalb von 7 Zyklen). Die Dosierung kann für |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | einzelne Patienten nach Ermessen des Prüfarztes reduziert worden sein. |
| **6** | Zielkriterien | |
| **6a** | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>• Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival [PFS])<br><br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>• Gesamtansprechrate (Overall Response Rate [ORR]), definiert als vollständiges Ansprechen (CR), CR mit unvollständiger Knochenmarkserholung (CR with incomplete marrow recovery [CRi]), partiellen Ansprechens (Partial Response [PR]) oder PR mit Lymphozytose (PRwL)<br>• Lymphknoten-Ansprechrate (LNRR), definiert als ≥ 50 % Reduktion der Summe der Querschnittsfläche (SPD)<br>• Gesamtüberleben (OS)<br>• Hämatologische Regeneration<br>• Dauer des Ansprechens (DOR)<br>• Unerwünschte Ereignisse (UE)<br><br><u>Erhebungszeitpunkte:</u><br>Das Screening fand innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis statt.<br><br>Die Endpunkterhebung für den Duvelisib-Arm wurde zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:<br><br>• UE/SUE<br>- Zyklus 1, Tag 1 und Tag 8±2<br>- Zyklus 2, Tag 1±2 und Tag 15±2<br>- Zyklus 3-7, Tag 1±4<br>- Zyklus 9-19 jeder ungerade Zyklus, Tag 1±4<br>- > Zyklus 19 jeder ungerade Zyklus<br>- Bei vorzeitiger Beendigung der Behandlung (Early Treatment Termination [ETT]) mit Duvelisib, ≤ 7 Tage nach letzter Dosis<br>- Follow-up, 30+7 Tage nach letzter Dosis<br>• Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)<br>- Zyklus 1, Tag 1<br>- Zyklus 3-7, Tag 1±4 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Zyklus 9-19 jeder ungerade Zyklus, Tag 1±4<br>- > Zyklus 19 jeder ungerade Zyklus<br>- Bei EET mit Duvelisib, ≤ 7 Tage nach letzter Dosis<br>• EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D)<br>- Zyklus 1, Tag 1<br>- Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7, 11, 15 und 19 bis zum Fortschreiten der Erkrankung, dem Ausscheiden des Patienten oder der Einleitung einer zusätzlichen Krebstherapie und, wenn möglich, am ETT (falls > 1 Monat nach dem letzten verabreichten Fragebogen)<br>• Ansprechen<br>- Screening zu Baseline<br>- Zyklus 3, Tag 1<br>- Zyklus 5, 7, 11, 15 und 19, Tag 1<br>- Bei ETT, ≤ 7 Tage nach letzter Dosis<br>- Follow-up alle 6 Monate (±4 Wochen)<br>• Überleben<br>- Follow-up alle 6 Monate (±4 Wochen)<br><br>Die Endpunkterhebung für den Ofatumumab-Arm wurde zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:<br><br>• UE/SUE<br>- Zyklus 1: Ofatumumab 300 mg Tag 1, Ofatumumab 2 000 mg Tag 8±2 und Tag 15±2<br>- Zyklus 2: Ofatumumab 2 000 mg Tag 1±2, Tag 8±2, Tag 15±2 und Tag 22±2<br>- Zyklus 3-7: Ofatumumab 2 000 mg Tag 1±4<br>- Bei ETT mit Ofatumumab, ≤ 7 Tage nach letzter Dosis<br>- Follow-up, 30+7 Tage nach letzter Dosis<br>• FACIT-F<br>- Zyklus 1: Ofatumumab 300 mg Tag 1<br>- Zyklus 3-7: Ofatumumab 2 000 mg Tag 1±4<br>- Bei EET mit Ofatumumab, ≤ 7 Tage nach letzter Dosis<br>- Zyklus 9-19: Ofatumumab 2 000 mg Tag 1±4<br>• EQ-5D<br>- Zyklus 1: Ofatumumab 300 mg Tag 1<br>- Tag 1 der Zyklen 3, 5, 7, 11, 15 und 19 bis zum Fortschreiten der Erkrankung, dem |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Ausscheiden des Patienten oder der Einleitung einer zusätzlichen Krebstherapie und, wenn möglich, am ETT (falls > 1 Monat nach dem letzten verabreichten Fragebogen)<br>• Ansprechen<br>- Screening zu Baseline<br>- Zyklus 3, Tag 1<br>- Zyklus 5, 7, 11, 15 und 19, Tag 1<br>- Bei ETT, ≤ 7 Tage nach letzter Dosis<br>- Follow-up alle 6 Monate (±4 Wochen)<br>• Überleben<br>- Follow-up alle 6 Monate (±4 Wochen) |
| **6b** | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <u>Änderungen von SAP V1.0 zu SAP V2.0</u><br>Hauptänderungen:<br>1) 1. Abschnitt 3.5.2 Präzisierung<br>Alt (V1.0): Die zweite Analyse des OS wird mit der finalen Analyse des PFS durchgeführt, welche voraussichtlich nach dem Auftreten von 185 PFS-Ereignissen oder ca. 27,5 Monate nachdem der erste Proband randomisiert wurde erfolgt.<br>Neu (V2.0): Die zweite Analyse des OS wird mit der finalen Analyse des PFS durchgeführt, welche voraussichtlich nach dem Auftreten von 185 PFS-Ereignissen erfolgt. Sollte die geplante finale Analyse des PFS aufgrund eines vorzeitigen Abbruchs wegen Wirksamkeit nicht durchgeführt werden, so wird die zweite Analyse des OS etwa ein Jahr nach der ersten Interimsanalyse des OS durchgeführt.<br>2) Neue Zensierungsmethode für das ereignisfreie Überleben (Event-free survival [EFS]) wurden festgelegt.<br>3) Vorherige Bestrahlung und vorherige Operation wurden aus der Zusammenfassung der zulässigen vorherigen Therapie entfernt.<br><br>Die folgenden zusätzlichen Analysen/ Zusammenfassungen wurden im SAP V2.0 ergänzt:<br>1) Analyse der ORR von Patienten, die 60 Tage oder länger in Behandlung sind<br>2) Zeit bis zum OS Follow-up<br>3) Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response [TTR])<br>4) Während der Behandlung auftretende UE berichtet von ≥ 5 % der CLL/SLL-Patienten, die |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | mit einer ≥ 2 % höheren Inzidenz bei Duvelisib-Patienten auftraten (alle Kausalitäten)<br>5) Während der Behandlung auftretende UE ≥ Grad 3 berichtet von ≥ 5 % der CLL/SLL-Patienten, die mit einer ≥ 2 % höheren Inzidenz bei Duvelisib-Patienten auftraten (alle Kausalitäten)<br>6) Während der Behandlung auftretende UE nach Preferred Term (PT) (Alle Kausalitäten, Datum des Auftretens des UE innerhalb von 24 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung)<br>7) Während der Behandlung auftretende UE ≥ Grad 3 nach PT (Alle Kausalitäten, Datum des Auftretens des UE innerhalb von 24 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung)<br>8) Während der Behandlung auftretende UE, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten (behandlungsbedingt)<br>9) Während der Behandlung auftretende UE, die zum Tod führten (behandlungsbedingt)<br>10) Während der Behandlung auftretende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach PT (Alle Kausalitäten)<br>11) Während der Behandlung auftretende SUE nach PT (behandlungsbedingt)<br>12) Todesfälle während der Behandlung<br>13) Todesfälle während des Follow-up<br>14) Nach Patienten aufgelistete, während der Behandlung auftretenden UE die zu einer Dosisunterbrechung führten<br>15) Nach Patienten aufgelistete, während der Behandlung auftretenden UE die zu einer Dosisreduktion führten<br>16) Nach Patienten aufgelistete Todesfälle im Studienverlauf<br>17) Eine zusammenfassende Tabelle und eine Auflistung der Diskrepanzen in den Daten der Stratifizierungsfaktoren zwischen den mit Interactive Response Technology (IRT) erfassten und den im electronic Case Report Form (eCRF) gemeldeten<br>18) Vergleich der Werte der 17p-Deletionaus dem Zentrallabor und dem regionalen Labor<br>19) Zusammenfassung der Biomarker in den Baseline-Charakteristika<br>20) Subgruppenanalysen von PFS, OS und ORR basierend auf den folgenden Faktoren: |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | - Zeit von der letzten Dosis der letzten vorangegangenen Krebstherapie bis zur Randomisierung < 12 Monate: ja vs. nein<br>- 17p-Deletion oder TP53-Mutation (eine oder beide vorhanden) gemäß Zentrallabor<br><u>Änderungen von SAP V2.0 zu SAP V3.0</u><br>Hauptänderungen:<br>1) In Abschnitt 3.5.2 werden die geschätzten Werte der OS-Ereignisse bei jeder Interimsanalysen und bei der finalen Analyse angegeben.<br>2) In Abschnitt 6.3 werden die LNRR und die Rate der hämatologischen Regeneration aus der Liste der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte und aus der Hierarchie der Inferenztests bei sekundären Endpunkten entfernt.<br>3) In Abschnitt 7.2.1.3 werden für ausgewählte Subgruppen zusätzliche Analysen zum PFS hinzugefügt. Diese beinhalten den Effektschätzer, 95 %-KI, Median sowie den Kaplan-Meier-Plot gemäß Behandlungsarm.<br>4) In Abschnitt 7.2.2.1 werden für ausgewählte Subgruppen Zusammenfassungen des besten Gesamtansprechen (Best Overall Response [BOR]), der geschätzten ORR und ihres zweiseitigen 95 %-KI für jeden Behandlungsarm hinzugefügt. |
| **7** | Fallzahl | |
| **7a** | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Die Stichprobengröße wurde so festgelegt, dass sie eine ausreichende Power zur Untersuchung des primären Endpunkts PFS in einem gruppensequenziellen Design mit einer geplanten Interimsanalyse gewährleistete. Unter Annahme einer Exponentialverteilung für das PFS führt eine Gesamtzahl von 185 PFS-Ereignissen (Todesfälle oder Progressionen) unter Verwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests bei einem Signifikanzniveau von 2,5 % (d.h. α=0,025) zum Nachweis einer HR von 0,6 mit 93 % Power (medianes PFS von 9 Monaten im Ofatumumab-Arm vs. 15 Monate im Duvelisib-Arm).<br>Insgesamt wurden 300 Patienten im Verhältnis 1:1 zu den Behandlungsarmen Duvelisib oder Ofatumumab randomisiert.<br>Unter Annahme einer maximalen Rekrutierungsrate von 30 Patienten pro Monat mit 11-monatiger Beschleunigungsphase der Rekrutierung und einer kumulativen Dropout-Rate von 4 % pro Jahr wurde erwartet, dass die Rekrutierung nach 16 Monaten abgeschlossen sein wird und die abschließende Analyse |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | des PFS etwa 27,5 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erfolgt sein wird. |
| **7b** | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Die Durchführung einer Interimsanalyse für PFS und OS wurde nach Auftreten von ungefähr 50 % der geplanten PFS-Ereignisse (93 PFS-Ereignisse) basierend auf den IRC-Ergebnissen in der ITT-Population geplant. Die Interimsanalyse wurde basierend auf Daten vom 19. Februar 2016 nach Beobachtung von 123 PFS-Ereignissen durchgeführt.<br>Das PFS wurde in der Interimsanalyse mit einem Alpha-Level getestet, das auf der Alpha-Spending Funktion nach Lan-DeMets für die O'Brien-Fleming-Grenze basierte. Dieses wurde auf Grundlage der tatsächlich beobachteten Anzahl von PFS-Ereignissen (123 PFS-Ereignisse) bestimmt, wobei die Möglichkeit des Studienabbruchs (mit Ausnahme des OS Follow-up) wegen vorzeitigem Nachweis der Wirksamkeit gegeben war. Das adjustierte einseitige Signifikanzniveau für die Wirksamkeit wurde mit 0,006 berechnet. Das PFS wurde ebenfalls auf Schaden mit einem Alpha-Level basierend auf den für das Studiendesign festgelegten Alpha- und Beta-Ausgabenfunktionen getestet. Das adjustierte einseitige Signifikanzniveau für den Schaden wurde mit 0,239 berechnet. Die FDA empfahl die Fortsetzung dieser Studie bis zur finalen Analyse.<br>Es wurde die Durchführung von 3 Analysen zum OS geplant, 2 Interimsanalysen und 1 finale Analyse. Die erste Interimsanalyse zum OS wurde mit der geplanten PFS-Interimsanalyse durchgeführt. Die zweite Interimsanalyse zum OS wurde mit der finalen Analyse des PFS durchgeführt. Eine abschließende Analyse des OS wird am Ende des Follow-up aller Probanden, d. h. etwa 6 Jahre nach der Randomisierung des letzten überlebenden Probanden erfolgen. |
| **8** | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| **8a** | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Patienten wurden per Interactive Response Technology (IRT) randomisiert. |
| **8b** | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die teilnahmeberechtigten Patienten wurden per IRT im Verhältnis 1:1 in einen von zwei Behandlungsarmen randomisiert:<br>• Arm 1: Duvelisib 25 mg BID<br>• Arm 2: Ofatumumab<br><br>Um die gleichmäßige Verteilung der Patienten auf die Behandlungsarme zu gewährleisten, erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach den folgenden Faktoren:<br>1) das Vorhandensein einer 17p-Deletion |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | 2) vorherige Progression innerhalb von 12 Monaten nach vorangegangener Purin-Analoga-basierten Therapie<br>3) das Vorhandensein von Grad 4 Zytopenie(n) bei Baseline.<br>Die bei der Randomisierung vorgenommene Stratifizierung wurde später in einem eCRF erfasst und ein Quelldatenvergleich durchgeführt (source data verification). Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer 17p-Deletion wurde später in der Studie von einem Zentrallabor untersucht und in der klinischen Datenbank erfasst. Für alle Wirksamkeitsanalysen wurde die Bewertung des 17p-Deletionsstatus gemäß Zentrallabor verwendet. |
| **9** | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Patienten wurden per IRT randomisiert. |
| **10** | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Bei Erfüllen der Voraussetzungen für die Studienteilnahme erfolgte die Randomisierung per IRT. |
| **11** | Verblindung | |
| **11a** | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie:<br>a) die Patienten waren nicht verblindet<br>b) diejenigen, die die Behandlung durchführten, waren nicht verblindet<br>c) die Beurteilung der Zielgrößen erfolgte<br>- verblindet gemäß IRC<br>- unverblindet gemäß Prüfarzt<br>Bei dieser Studie handelte es sich um eine offene Studie, bei der die Prüfärzte, das Personal der Prüfstelle, der Sponsor und die Beauftragten des Sponsors Zugang zu den Behandlungszuweisungen für einzelne Patienten hatten.<br>Das Ansprechen der Patienten wurde von einem IRC bewertet, das gegenüber den Behandlungszuweisungen der einzelnen Patienten verblindet war. |
| **11b** | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend. |
| **12** | Statistische Methoden | |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **12a** | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Der primäre Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte wurden mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 basierend auf einem Gatekeeping-Ansatz getestet. Falls der primäre Endpunkt signifikant wäre, sollten die beiden sekundären Endpunkte sequenziell getestet werden. Die ORR sollte nur dann auf dem einseitigen 0,025 Niveau getestet werden, wenn das PFS ein statistisch signifikantes Ergebnis lieferte. OS sollte mit dem gemäß des geplanten Alpha-Spending-Ansatzes bestimmten Signifikanzniveaus nur getestet werden, wenn PFS, ORR und LNRR statistisch signifikant waren. Wenn eine der Nullhypothesen in dieser Testsequenz nicht abgelehnt wurde, wurde die formale sequentielle Testung beendet.<br>Die Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte LNRR und Rate der hämatologischen Regeneration beinhaltete Hypothesentests, jedoch wurde aus den Ergebnissen keine statistische Signifikanz abgeleitet. Die Analyse des sekundären Wirksamkeitsendpunkts Dauer des Ansprechens (DOR) wurde nur deskriptiv durchgeführt.<br><br>Es wurden nachfolgend aufgeführte statistische Methoden für die Analyse der Endpunkte verwendet. Sofern nicht anders angegeben werden die Tests stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung durchgeführt:<br><u>PFS</u><br>Die primäre Analyse des PFS basierte auf der Bewertung gemäß IRC und wurde für die Intention to Treat (ITT)-Population durchgeführt. Ein einseitiger stratifizierter log-Rank-Tests wurde für Interims- und finale Analyse verwendet, um die Behandlungsarme mit einem Gesamt-Signifikanzniveau von 0,025 zu vergleichen. Das HR (Duvelisib/Ofatumumab) mit zweiseitigem 95 %-KI wurde mittels stratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Regression berechnet. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven, mediane Ereigniszeiten, Anzahl der Ereignisse, zensierte Beobachtungen sowie zweiseitige Konfidenzintervalle berechnet.<br>Für das PFS wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:<br>• PFS gemäß Prüfarzt<br>• Worst-Case-Sensitivitätsanalyse<br>• Ereignisfreies Überleben (EFS)<br>• Analyse der Per Protocol (PP)-Population<br>• Analyse der All Treated (AT)-Population<br>• Unstratifizierte Analysen<br>• Cox-Regression mit Baseline-Kovariaten |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | ORR<br>Die primäre Analyse der ORR basierte auf der Bewertung gemäß IRC und wurde für die ITT-Population durchgeführt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme für die ORR wurde mit einem einseitigen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test das Odds Ratio und das zugehörige 95 %-KI geschätzt.<br>Für das ORR wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:<br>• ORR gemäß Prüfarzt<br>• Bestätigte Gesamtansprechrate (Overall Confirmed Response Rate [OCRR])<br>• Gesamtansprechrate ohne PRwL<br>• OCRR ohne PRwL<br>• Gesamtansprechrate in der Subgruppe der Patienten mit einer anderen Baseline-Bewertung als „unbekannt oder keine Anzeichen einer Erkrankung vorhanden“<br>• Gesamtansprechrate in der Subgruppe der Patienten, die 60 Tage oder länger in Behandlung sind<br>• Analyse der PP-Population<br>• Analyse der AT-Population<br><br>OS<br>Die primäre Analyse des OS wurde für die ITT-Population durchgeführt.<br>Ein einseitiger stratifizierter log-Rank-Test wurde verwendet, um das OS der beiden Behandlungsarme zu vergleichen. Das HR mit zweiseitigem 95 %-KI wurde mittels stratifizierter Cox-Regression berechnet. Zusätzlich wurden Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsarme dargestellt.<br>Die Dauer des OS Follow-ups wird unter Verwendung der reversen Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst, die die Kaplan-Meier-Methode auf die OS-Daten mit demselben Ereignis-/Zensierungszeitpunkt wie bei der primären OS-Analysen anwendet, jedoch den Ereignis-/Zensierungsindikator invertiert.<br>Für das OS wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:<br>• Analyse der PP-Population<br>• Analyse der AT-Population<br>• Unstratifizierte Analysen<br><br>Lymphknoten-Ansprechrate (LNRR) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Die primäre Analyse der LNRR basierte auf der Bewertung gemäß IRC und wurde für die ITT-Population durchgeführt. Die Anzahl der Patienten mit Lymphknoten-Ansprechen, die geschätzte LNRR und ein zweiseitiges 95 %-KI wurden für beide Behandlungsarme angegeben. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme für die LNRR wurde mit einem einseitigen CMH-Test das Odds Ratio und das zugehörige 95 %-KI geschätzt.<br>Für die LNRR wurde folgende Sensitivitätsanalyse durchgeführt:<br>• LNRR gemäß Prüfarzt<br><br><u>Rate der hämatologischen Regeneration</u><br>Die Anzahl der Patienten mit hämatologischer Regeneration, die geschätzte Rate der hämatologischen Regeneration und ein zweiseitiges 95 %-KI wurde für jeden Behandlungsarm angegeben. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme für die Rate der hämatologischen Regeneration wurde mit einem einseitigen CMH-Test das Odds Ratio und das zugehörige 95 %-KI geschätzt.<br><br><u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u><br>Die DOR wurde unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode für beide Behandlungsarme dargestellt, basierend auf allen randomisierten Patienten mit einer Dokumentation des Ansprechens gemäß IRC. Es wurde kein Behandlungsvergleich durchgeführt.<br><br><u>B-Symptomatik</u><br>Krankheitsbezogene Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und nächtliche Schweißausbrüche wurden als vorhanden oder nicht vorhanden zu jedem Zeitpunkt bewertet. Das krankheitsbezogene Symptom der Fatigue wurden anhand des ECOG-Performance-Status gemessen. Es wurde kein Behandlungsvergleich durchgeführt.<br><br><u>Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease [MRD]</u><br>Der MRD-Status wurde für Patienten mit einem Ansprechen von CR oder CRi mittels Durchflusszytometrie gemäß Zentrallabor bestimmt und als positiv oder negativ klassifiziert. Die geschätzte Rate an Patienten mit negativer MRD wurde für jeden Behandlungsarm angegeben, sofern eine ausreichende |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | Datenmenge vorhanden war. Es wurde kein Behandlungsvergleich durchgeführt.<br><br><u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u><br>Die TTR wurde für jeden Behandlungsarm basierend auf allen randomisierten Probanden mit dokumentiertem Ansprechen (d.h. CR, CRi, PR oder PRwL) erhoben. Zusammenfassende Statistiken und ein 2-seitiges KI für den Median der TTR wurden für beide Behandlungsarme angegeben. Es wurde kein Behandlungsvergleich durchgeführt.<br><br><u>UE</u><br>Alle Sicherheitsanalysen wurden mit der AT-Population durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse wurden mit Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1 kodiert. Der Grad der UE wurde entsprechend der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03 bewertet. Während der Behandlung auftretende UE (TEAE) wurden definiert als alle UE, die im Zeitraum von der ersten Dosis der Studienbehandlung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung auftraten oder sich verschlimmerte. Wenn mehrere TEAE desselben PT bei einem Patienten auftraten, wurde in der Zusammenfassung der TEAE nach Schweregrad nur die höchste Ausprägung des PT verwendet. Ein Proband wurde nur einmal in der Anzahl der Patienten für diesen PT gezählt und nur einmal bei der Anzahl der Patienten für die Systemorganklasse (System Organ Class [SOC]), zu der dieser PT gehört. |
| **12b** | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | PFS, ORR und OS wurden in den Subgruppen anhand der folgenden Baseline-Charakteristika oder Variablen untersucht:<br>• Stratifizierungsfaktoren (1. erfasst durch Zentrallabor; 2. und 3. erfasst im eCRF):<br>1) Hochrisiko-Zytogenetik (Vorhandensein vs. Nichtvorhandensein einer 17p-Deletion)<br>2) Refraktäres/frühes Rezidiv auf Purin-Analoga-basierte Therapie (definiert als Progression < 12 Monate nach Fludarabin/Pentostatin: ja vs. nein)<br>3) Zytopenie(n) Grad 4 (Vorhandensein vs. Nichtvorhandensein einer Neutropenie oder Thrombozytopenie bei Baseline)<br>• Diagnose (CLL oder SLL) |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| | | • Geschlecht (männlich oder weiblich)<br>• Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65)<br>• Herkunft (weiß oder nicht-weiß)<br>• Zuvor mit Ofatumumab behandelt (ja vs. nein, wenn die Stichprobengröße die Analyse erlaubt)<br>• Zeit von der letzten Dosis der letzten vorangegangenen Krebstherapie bis zur Randomisierung < 12 Monate: ja vs. nein<br>• 17p-Deletion oder TP53-Mutation (eine oder beide vorhanden) gemäß Zentrallabor<br><br>Für die Analyse des PFS und OS wurde das HR (Duvelisib/Ofatumumab) mit 95 %-KI basierend auf einer unstratifizierten Cox-Regression für jede Subgruppe berechnet. Das HR mit korrespondierendem 95 %-KI wurden für alle Subgruppen grafisch in einem Forest Plot dargestellt.<br><br>Für die Analyse des ORR wurde die Odds Ratio (Duvelisib/Ofatumumab) mit 95 %-KI für jede Untergruppe basierend auf einem unstratifizierten Test berechnet. Die Odds Ratios mit korrespondierendem95 %-KI wurden für alle Subgruppen grafisch in einem Forest Plot dargestellt.<br><br>TEAE (alle Kausalitäten) und TEAE (behandlungsbedingt) wurden in den folgenden Subgruppen analysiert:<br>• Geschlecht (männlich oder weiblich)<br>• Altersgruppe (< 65 oder ≥ 65)<br>• Herkunft (weiß oder nicht-weiß)<br>• Baseline ECOG-Leistungsstatus (0 oder 1 vs. 2) |
| **Resultate** | | |
| **13** | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| **13a** | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Duvelisib:<br>a) + c) Randomisierte Patienten: 160<br>b) Behandelte Patienten: 158<br><br>Ofatumumab:<br>a) + c) Randomisierte Patienten: 159<br>b) Behandelte Patienten: 155 |

| Item[a] | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|---|---|
| **13b** | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Therapieabbruch aufgrund:<br>• Duvelisib:<br>- Unerwünschtes Ereignis: 55 (34,8 %)<br>- Krankheitsprogression: 35 (22,2 %)<br>- Wunsch des Patienten: 13 (8,2 %)<br>- Tod: 12 (7,6 %)<br>- Prüfarzt Entscheidung: 3 (1,9 %)<br>- Protokollverletzung: 1 (0,6 %)<br>- Andere Gründe: 4 (2,5 %)<br>- Beendigung bei Zyklus 18: 1 (0,6 %)<br>Duvelisib wurde bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität weiter eingenommen.<br><br>Das Protokoll sah vor, dass Patienten, die nach 18 Monaten ein anhaltendes Ansprechen (> 3 Monate) (CR oder PR) erreicht hatten, die Behandlung absetzen konnten; Patienten können nach Ermessen des Prüfarztes Duvelisib über 18 Monate hinaus erhalten haben.<br>• Ofatumumab:<br>- Unerwünschtes Ereignis: 6 (3,9 %)<br>- Krankheitsprogression: 31(20,0 %)<br>- Wunsch des Patienten: 7 (4,5 %)<br>- Tod: 3 (1,9 %)<br>- Prüfarzt Entscheidung: 4 (2,6 %)<br>- Protokollverletzung: 0<br>- Andere Gründe: 1 (0,6 %)<br>- Abgeschlossene Behandlung gemäß Protokoll: 103 (66,5 %) |
| **14** | Aufnahme / Rekrutierung | |
| **14a** | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studieneinschluss des ersten Patienten: 21. Januar 2014<br>Interimsanalyse: 19. Februar 2016<br>Finaler Datenschnitt: 19. Mai 2017<br>OS-Follow-up: 22. März 2019<br>Finales OS-Follow-up: 22. Januar 2021 |
| **14b** | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde mit Beendigung des finalen OS Follow-up abgeschlossen. |
| **[a] nach CONSORT 2010.** | | |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

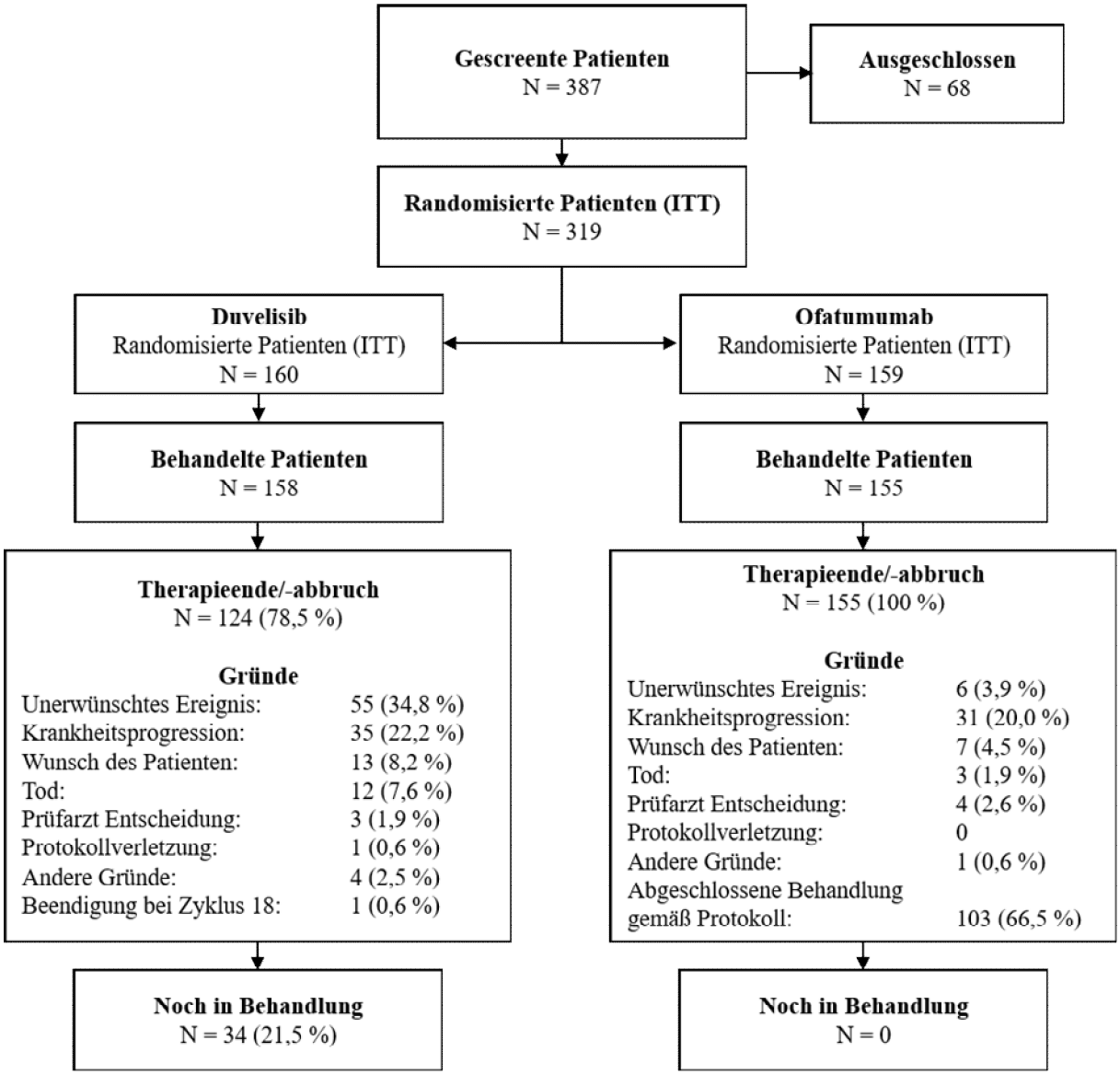



Abbildung 4-38: Flow-Chart der DUO-Studie (IPI 145 07) zum Datenschnitt 2017

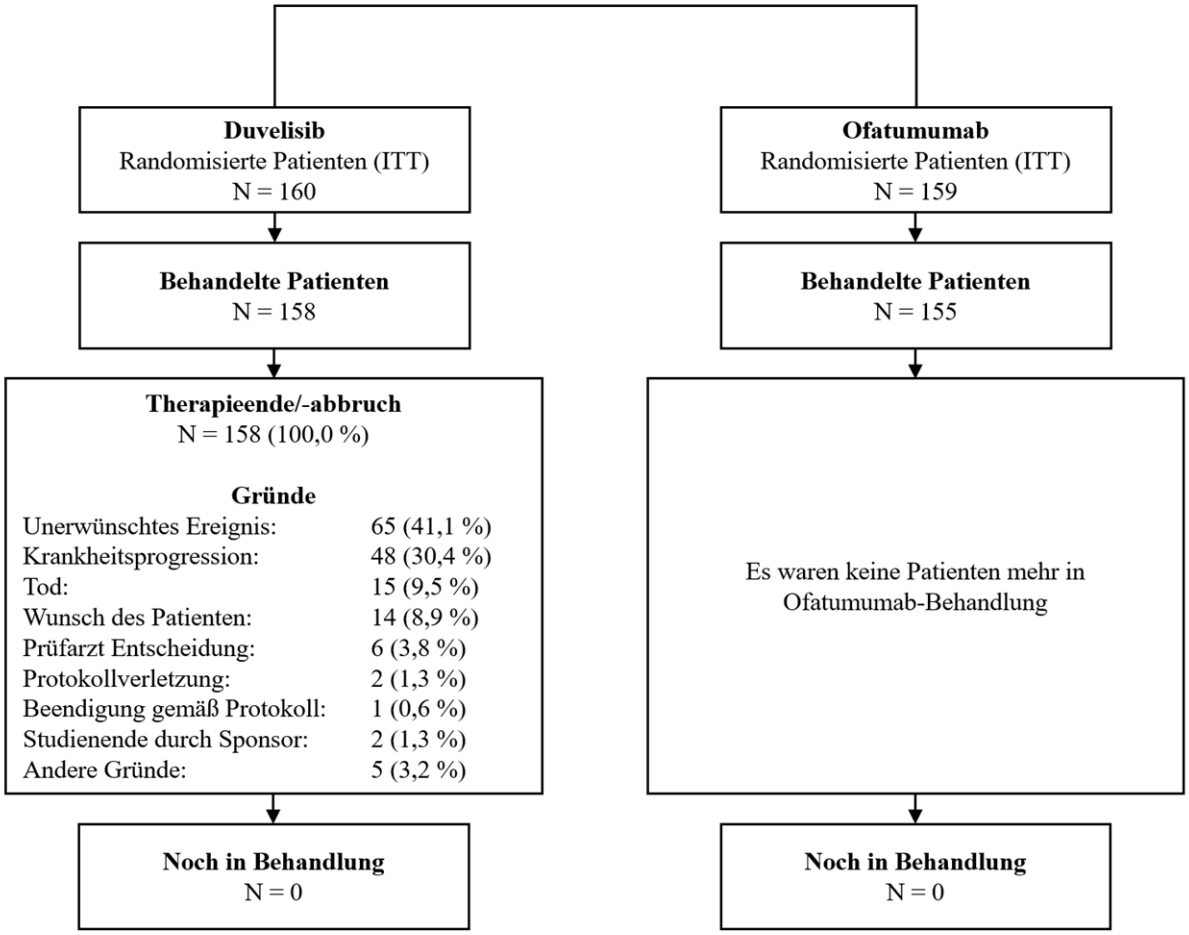



Abbildung 4-39: Flow-Chart der DUO-Studie (IPI 145 07) zum Datenschnitt 2021

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-216 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die DUO-Studie (IPI 145 07)

**Studie:** DUO-Studie (IPI 145 07)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
|---|---|
| Studienbericht: A Phase 3 Study of Duvelisib (IPI-145) vs Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. | DUO-Studie (IPI 145 07) |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**2.**
**<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Es fand keine Verblindung statt.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es fand keine Verblindung statt. Endpunkte wie bsp. das Gesamtansprechen wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die DUO-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie. Die durchgeführte Randomisierung wird auf Studienebene als adäquat eingeschätzt. Die DUO-Studie ist eine offene Studie, bei der weder Patienten noch Behandler bezüglich der Intervention verblindet waren. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit bei Patienten oder behandelnden Personen wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkterhebung und -bewertung nicht für jeden Endpunkt in gleichem Maße von dem offenen Studiendesign beeinflusst werden. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird mit ‚hoch' beurteilt.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Überleben“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Gesamtansprechen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung. Der Endpunkte Gesamtansprechen wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkte Gesamtansprechen wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtansprechen wurden alle Befunde durch das IRC beurteilt und die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Bestes Gesamtansprechen**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung. Der Endpunkte Bestes Gesamtansprechen wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkte Bestes Gesamtansprechen wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunktes Bestes Gesamtansprechen wurden alle Befunde durch das IRC beurteilt und die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Bestes Gesamtansprechen“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Lymphknoten-Ansprechrate**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung. Der Endpunkte Lymphknoten-Ansprechrate wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkte Lymphknoten-Ansprechrate wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunktes Lymphknoten-Ansprechrate wurden alle Befunde durch das IRC beurteilt und die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Lymphknoten-Ansprechrate“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung. Der Endpunkte Progressionsfreies Überleben wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkte Progressionsfreies Überleben wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee beurteilt.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinsichtlich des Endpunktes Progressionsfreies Überleben wurden alle Befunde durch das IRC beurteilt und die verblindete Erhebung der Endpunkte sicherstellte. Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird somit als „niedrig“ eingestuft.

**Endpunkt: B-Symptomatik**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „B Symptomatik“ wird somit als „hoch“ eingestuft.

**Endpunkt: EQ-5D VAS**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wird somit als „hoch“ eingestuft.

**Endpunkt: FACIT-F**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „FACIT-F“ wird somit als „hoch“ eingestuft.

**Endpunkt: Sicherheit**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Alle randomisierten Patienten in gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Unerwünschte Ereignisse wurden durch die Patienten berichtet und dem behandelnden Prüfarzt dokumentiert. Beide hatten aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über die Therapiezuteilung. Dies kann insgesamt zu einer höheren Aufmerksamkeit für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und einer Verzerrung der Ergebnisse sowohl hinsichtlich des Interventions- als auch des Kontrollarms führen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit“ wird somit als „hoch“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

*Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).*

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

**1.**
**für randomisierte Studien:**

**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**2.**

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können**

*z. B.*

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: _____**

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   *Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*
   *In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   *Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse schätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

*z. B.*
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

**Anhang 4-G: Direkte statistische Outputs**

Die Daten werden in einem separaten Anhang vorgelegt.