

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**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

Datum der Veröffentlichung: 2. Februar 2015

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
Hintergrund.....	8
1 Einführung.....	10
2 Nutzenbewertung.....	12
2.1 Fragestellung.....	12
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	12
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	13
2.4 Studiencharakteristika.....	13
2.5 PCYC-1112-CA (Anwendungsgebiet A).....	13
2.6 PCYC-1102-CA (Anwendungsgebiet A).....	21
2.7 Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	29
2.8 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	50
2.9 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU.....	76
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	79
3.1 Design und Methodik.....	79
3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit.....	81
3.3 Sicherheit.....	84
4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
5 Zusammenfassung der Bewertung.....	86
Referenzen.....	88
Anhang.....	91

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Charakterisierung der Studie PCYC-1112-CA (Anwendungsgebiet CLL/SLL)
- Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation in PCYC-1112-CA ITT-Population (Anwendungsgebiet CLL/SLL)
- Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in PCYC-1112-CA (Anwendungsgebiet CLL/SLL)
- Tabelle 4: Charakterisierung der Studie PCYC-1102-CA (Anwendungsgebiet CLL/SLL)
- Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in PCYC-1102-CA ITT-Population (Anwendungsgebiet CLL/SLL)
- Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in Studie PCYC-1102-CA
- Tabelle 7: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte (die Eingruppierung in die jeweiligen Endpunktkategorien ist hier dargestellt wie vom pU vorgeschlagen)
- Tabelle 8: Verzerrungspotenzial der Endpunkte in der Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA
- Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA
- Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA
- Tabelle 13: Allgemeine Angaben – Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität in Studie PCYC-1112-CA (ITT-Population)
- Tabelle 15: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (nur Faktoren für die Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen vorliegen)
- Tabelle 16: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben in Studie PCYC-1112-CA (ITT-Population) Datenschnitt 06.11.2013
- Tabelle 17: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreiem Überleben in Studie PCYC-1112-CA (nur Faktoren, für die Hinweise oder Belege für Effektmodifikation vorliegen)
- Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen in Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – EQ-5D-5L (ITT-Population) in Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität – FACIT-Fatigue (ITT-Population) in Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 21: Ergebnisse zur Lebensqualität und funktionalen Skalen des EORTC-QLQ-C30 in Studie PCYC-1112-CA

- Tabelle 22: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (Safety-Population) in Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 23: UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in beiden Behandlungsarmen (Safety-Population) in Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 24: Behandlungsbedingte UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in beiden Behandlungsarmen (Safety-Population) in Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 25: Allgemeine Angaben und Dosisanpassungen: Dosisunterbrechungen und Dosisreduzierungen – Studie PCYC-1102-CA (All treated Population)
- Tabelle 26: Ergebnisse für Gesamtüberleben in der Studie PCYC-1102-CA (ITT-Population)
- Tabelle 27: Ergebnisse für PFS in Studie PCYC-1102-CA (ITT-Population)
- Tabelle 28: Ergebnisse für Gesamtansprechen in Studie PCYC-1102-CA (ITT-Population)
- Tabelle 29: Ergebnisse für UE in Studie PCYC-1102-CA (Safety-Population)
- Tabelle 30: Ausgewählte SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ (Safety-Population) in Studie PCYC-1102-CA (Safety-Population)
- Tabelle 31: Behandlungsbedingte UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in Studie PCYC-1102-CA (All-treated-Population)
- Tabelle 32: Unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse in den Studien PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA (Safety-Population)
- Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in Studie PCYC-1112-CA
- Tabelle 34: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome in Studie PCYC-1112-CA (Safety-Population)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patientenfluss in der Studie PCYC-1112-CA und Gründe für den Abbruch der Studienmedikation zum Zeitpunkt des Datenschnitts

Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie PCYC-1102-CA und Gründe für den Abbruch der Studienmedikation

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten primäre Analyse (ITT-Population; Datenschnitt 06.11.2013, a priori geplante Analyse)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben Sensitivitätsanalyse (ITT-Population; Datenschnitt 06.11.2013, a priori geplante Analyse)

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten, primäre Analyse (ITT-Population; Datenschnitt 06.11.2013, a priori geplante Analyse)

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten (therapienaive Patienten) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten (rezidivierende/refraktäre Patienten) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten (del117p-Population) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Monaten (therapienaive Patienten) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Monaten (rezidivierend/refraktäre Patienten) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Monaten (del17p-Population) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Anzahl neutrophiler Granulozyten)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CRi	Complete remission with incomplete hematologic recovery
CT	Computertomographie
CTC(AE)	Common Terminology Criteria (for Adverse Events)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FC	Fludarabin und Cyclophosphamid
FCR	Fludarabin und Cyclophosphamid mit Ristuximab
FDG	[¹⁸ F]-fluorordeoxyglucose
FISH-Test	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung-Test
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITP	Idiopathische Thrombozytopeniepurpura
ITT	Intention-to-Treat
i.v.	intravenös
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
IWG	International Working Group
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LDH	Lactatdehydrogenase
MCID	Minimal Clinically Important Difference

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
n/N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
nPR	Nodular Partial Response
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCI	Pharmacocyclics
PD	Progressive Disease (progressive Erkrankung)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionfree Survival (Progressionsfreies Überleben)
p. o.	per os (oral)
PR	Partial Response (partiell Ansprechen)
PRL	Partial Response with Lymphocytosis (partiell Ansprechen mit Lymphozytose)
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
SD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

Ibrutinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ibrutinib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung, die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ibrutinib in seiner Sitzung am 27. Januar 2015 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 22. Oktober 2014 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Februar 2015 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Chronische lymphatische Leukämie (CLL) / Kleine lymphatische Leukämie (SLL)

Die WHO-Klassifikation beschreibt die chronische lymphatische Leukämie (CLL) als indolentes (lymphozytisches) Lymphom, das durch einen leukämischen Verlauf charakterisiert ist. Laut World Health Organization (WHO) ist die CLL dabei immer eine B-Zell-Neoplasie, während die früher als T-CLL bezeichnete Entität nun T-Prolymphozytenleukämie (T-PLL) heißt. Da es nur wenige Menschen gibt, die an einer CLL erkrankt sind, gilt die Krankheit als selten (EMA/CHMP/414325/2014). Die Prävalenz wird aktuell auf 27 Fälle pro 100000 Einwohner in Europa geschätzt (Orphanet Berichtsreihe, 2014). In Deutschland erkranken jährlich etwa 2250 Männer und 1500 Frauen. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate liegt für Männer bei 4,1 und für Frauen bei 2,1 pro 100000 Einwohner. Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt für Männer bei 70, für Frauen bei 72 Jahren. Die CLL ist prinzipiell eine indolente Erkrankung. Circa 40 % der Patienten sind bei Erstdiagnose beschwerdefrei, so dass die CLL häufig eine Zufallsdiagnose ist. Unter den klinischen Zeichen der CLL ist die Lymphadenopathie am häufigsten und dient als typisches Leitsymptom. Die anderen häufigen Symptome und Zeichen der CLL entstehen durch zelluläre Expansion im lymphatischen System und durch eine verdrängende Infiltration des Knochenmarkes. B-Symptome (Gewichtsverlust, Fieber oder Nachtschweiß) kommen nur bei einer Minderheit der Patienten (10 - 20 %) vor. Akute Erkrankungsbilder treten als Komplikationen der CLL auf und werden durch Infekte, Autoimmunphänomene des hämatopoietischen Systems (Immunthrombopenie, Autoimmunhämolyse) oder die Transformation in ein aggressives Lymphom (sog. Richter-Syndrom) verursacht. Die WHO-Klassifikation der hämatologischen Erkrankungen unterscheidet neben der CLL noch eine Unterform, das small lymphocytic lymphoma (B-SLL, kleinzelliges B-Zell-Lymphom), das im Wesentlichen einer CLL entspricht, bei der der Lymphknotenbefall ganz im Vordergrund steht, ohne dass es zu einer höhergradigen Manifestation im Blut (Leukämie) kommt (gewissermaßen eine nicht-leukämisch verlaufende CLL) (Kompetenznetz Maligne Lymphome).

Zur Diagnosestellung wird ein Differentialblutbild erstellt. Ein Symptomanzeichen ist eine Lymphozytose von über 5000 klonalen B-Lymphozyten pro μl im peripheren Blut für die Dauer von mindestens vier Wochen. Weitere Anzeichen sind typische morphologische Veränderungen (Reifezeichen) und das typische Oberflächenmarkerprofil der Leukämiezellen. Die Diagnose CLL gilt als gesichert, wenn eine Kombination dieser Zeichen vorliegt (Oscier, 2012; Kompetenznetz Maligne Lymphome, 2014).

Für die medizinische Versorgung von Menschen mit CLL ist ausschlaggebend, ob eine Behandlungsbedürftigkeit besteht. Die Erkrankung verläuft sehr variabel. In frühen Stadien verläuft die CLL oft über Jahre asymptomatisch. Im Verlauf können sich eine allmählich fortschreitende Leistungsminderung und Müdigkeit, Infektanfälligkeit aber auch Lymphknotenschwellungen sowie Milz- und Lebervergrößerung zeigen (Leukämie, chronische lymphatische, <http://www.tk.de>). Zur prognostischen Einschätzung dienen Stadieneinteilungen nach Binet und Ray. Mit beiden Instrumenten können die Schwere der Zytopenien sowie das Ausmaß des Befalls von Lymphknoten, Leber und Milz beurteilt werden (Leukämie, chronische lymphatische: Stadieneinteilung. <http://www.tk.de>).

Eine Therapieindikation besteht, sofern mindestens eines der folgenden IWCLL-Kriterien für eine aktive Erkrankung erfüllt ist (nach Tabelle V aus Oscier, 2012):

- Auftreten / Verschlechterung einer Anämie / Thrombopenie
- massive, progrediente oder symptomatische Splenomegalie (z. B. 6 cm unter dem Rippenbogen)
- massive, progrediente oder symptomatische Lymphadenopathie (> 10 cm Durchmesser),
- Lymphozytenverdoppelungszeit von weniger als 6 Monaten oder 50 % Anstieg in 2 Monaten nach Ausschluss anderer Ursachen für eine Lymphozytose
- auf Standardtherapie refraktäre Autoimmunzytopenie
- eines der folgenden konstitutionellen Symptome
 - ungewünschter Gewichtsverlust > 10 % in 6 Monaten
 - schwerwiegende Fatigue (z. B. ECOG-PS von 2 oder schlechter; Arbeitsunfähigkeit oder Ausübung von Alltagsaktivitäten unmöglich)
 - Fieber über 38° C unklarer Ursache für mehr als 2 Wochen ohne Nachweis einer Infektion
 - Nachtschweiß über mehr als einen Monat ohne Nachweis einer Infektion

Zur Einschätzung der körperlichen Funktionsfähigkeit werden die Kriterien Alter, Leistungsstatus, bedeutende Komorbiditäten – insbesondere die Kreatininclearance von < 60 ml/min – und Infektanfälligkeit geprüft (Schulz, 2010). Menschen zwischen 65 und 70 Jahren mit Komorbiditäten erleiden unter einer Therapie häufiger eine Myelosuppression. Sie tolerieren häufig keine vollständigen Therapiezyklen und weisen insgesamt schlechtere Erfolge durch die Therapie auf (Oscier, 2012).

Als Therapieoptionen für körperlich fitte Patienten wird derzeit eine kombinierte Chemoimmuntherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) empfohlen (Oscier, 2012). Unter dieser Therapie kommt es bei einigen Patienten jedoch nicht zu einer Normalisierung der Blutwerte. Wenn die Betroffenen sich über einen längeren Zeitraum nicht davon erholen, ist die Behandlung nach dem vollständigen Therapieprotokoll nicht möglich. Vor Beginn der Therapie ist dieses Risiko nicht präzise abzuschätzen.

Für Patienten, deren körperliche Fitness für eine Therapie mit FCR nicht ausreicht, liegen Ergebnisse für die Anwendung dosisreduzierter Schemata von FC oder FCR bisher nur aus Phase-II-Studien vor. Aus diesem Grund werden derzeit die Alkylanzien Chlorambucil oder Bendamustin als Therapieoptionen empfohlen. Wenn möglich, sollten diese Wirkstoffe in Kombination mit Rituximab angewendet werden (Oscier, 2012).

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus folgende Patienten in folgenden Indikationen eingeschlossen:

- IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).
- IMBRUVICA® ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Ibrutinib ist ein starker kleinmolekularer (small-molecule) Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-) Inhibitor. In der Fachinformation entspricht die empfohlene Dosis zur Behandlung des MCL 560 mg (vier Kapseln) einmal täglich. Die empfohlene Dosis zur Behandlung der CLL beträgt 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich. Die Behandlung soll bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unverträglichkeit fortgesetzt werden.

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studien:

- **PCYC-1112-CA:** A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Die Studie ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab bei Patienten mit rezidivierenden oder refraktären CLL/SLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind.
- **PCYC-1102-CA:** A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia. Die Studie PCYC-1102-CA ist eine einarmige, nichtrandomisierte, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase Ib/II.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Ibrutinib
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP, 2014)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ibrutinib basieren auf der Zulassungsstudie PCYC-1112-CA. Für die Erstlinien- und therapieerfahrenen Patienten wurden die Daten der einarmigen Zulassungsstudie PCYC-1102-CA ergänzend dargestellt. Die Studienmerkmale werden nachfolgend in den Tabellen 1 bis 6 dargelegt.

2.5 PCYC-1112-CA (Anwendungsgebiet A)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie PCYC-1112-CA (Anwendungsgebiet CLL/SLL)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie, in der Patienten im 1:1-Verhältnis auf die 2 Behandlungsgruppen Ibrutinib und Ofatumumab randomisiert wurden. Die Randomisierung erfolgte durch ein computergestütztes Interactive Web Response-System (IWRS). Die Randomisierung wurde nach geographischer Region (Nordamerika vs. restliche Welt) vorgenommen. Innerhalb dieser beiden Gruppen erfolgte eine Stratifizierung nach folgenden Faktoren: 1) Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der IWRS-Aufzeichnung (ja vs. nein) und 2) 17 p-Deletion entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein). Die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfärzte waren nicht verblindet. Die Screening-Phase erfolgte bis zu ≤ 28 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation.
Population	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidivierenden oder refraktären CLL/SLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind, ECOG-PS ≤ 1 . <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre • ECOG-PS ≤ 1 • Lebenserwartung > 4 Monate • Diagnose einer CLL/SLL entsprechend IWCLL 2008-Kriterien • aktive Erkrankung, die mindestens eines der IWCLL-Kriterien zur Notwendigkeit einer Therapie erfüllt • mindestens eine vorherige Therapie zur Behandlung von CLL/SLL oder ungeeignet für eine (Wieder)-Behandlung mit einer Purinanaloga-basierten

Charakteristikum	Beschreibung				
	<p>Therapie</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bekanntes ZNS-Lymphom oder Leukämie • jede Richter-Transformation oder prolymphozytische Leukämie • keine Dokumentation zytogenetischer und/oder FISH-Ergebnisse, die den del17p-Status des Patienten vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation widerspiegeln • unkontrollierte autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) oder idiopathische Thrombozytopenie purpura (ITP) • frühere Einnahme von Ofatumumab oder Ibrutinib • Erhalt jeglicher Chemotherapie, externer Bestrahlung Antikörper zur Krebstherapie oder eines experimentellen Medikamentes innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikamentes 				
<p>Interventionen und Zahl der Patienten</p>	<table border="1" data-bbox="448 808 1374 1126"> <thead> <tr> <th data-bbox="448 808 906 857">Ibrutinib, N=195</th> <th data-bbox="911 808 1374 857">Ofatumumab, N=196</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="448 864 906 1126"> Ibrutinib (p. o.), 420 mg einmal täglich, (3 Kapseln à 140 mg) (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie) </td> <td data-bbox="911 864 1374 1126"> Ofatumumab (i.v), 12 Dosen über 24 Wochen Woche 1: 300 mg als Initialdosis Woche 2-8: 2000 mg einmal wöchentlich Woche 12, 16, 20 und 24: 2000 mg alle vier Wochen (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie) </td> </tr> </tbody> </table> <p>Insgesamt wurden 391 Patienten randomisiert.</p>	Ibrutinib, N=195	Ofatumumab, N=196	Ibrutinib (p. o.), 420 mg einmal täglich, (3 Kapseln à 140 mg) (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)	Ofatumumab (i.v), 12 Dosen über 24 Wochen Woche 1: 300 mg als Initialdosis Woche 2-8: 2000 mg einmal wöchentlich Woche 12, 16, 20 und 24: 2000 mg alle vier Wochen (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)
Ibrutinib, N=195	Ofatumumab, N=196				
Ibrutinib (p. o.), 420 mg einmal täglich, (3 Kapseln à 140 mg) (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)	Ofatumumab (i.v), 12 Dosen über 24 Wochen Woche 1: 300 mg als Initialdosis Woche 2-8: 2000 mg einmal wöchentlich Woche 12, 16, 20 und 24: 2000 mg alle vier Wochen (zusätzlich zu erlaubter supportiver Begleittherapie)				
<p>Ort und Zeitraum der Durchführung</p>	<p>67 Studienzentren: Australien (5), Frankreich (9), Italien (5), Irland (3), Österreich (5), Polen (2), Spanien (6), USA (20), Vereinigtes Königreich (12)</p> <p>Datenschnitte und Auswertungen</p> <p>Datenschnitt erfolgte am 06.11.2013 und der Datenbankauszug wurde am 18.12.2013 abgeschlossen. Im Studienprotokoll wurde a priori eine Interimsanalyse für PFS (Überlegenheit und Futility) geplant sobald 117 IRC-bestätigte (66,5 %) PFS-Ereignisse berichtet wurden. Die finale Analyse erfolgte gemäß Studienprotokoll, nachdem 176 IRC-bestätigte PFS-Ereignisse berichtet wurden.</p> <p>Aufnahme erster Patient: 22.06.2012</p> <p>Einschluss von Patienten: 22.06.2012 – 06.11.2013</p> <p>Nachbeobachtung: 18.12.2013 (data cut off)</p> <p>Langzeit-Nachbeobachtung: laufend</p>				
<p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Dauer des progressionsfreien Überlebens (PFS) definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein Independent Review Committee (IRC) gemäß IWCLL 2008-Kriterien.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. • Gesamtansprechen (ORR) definiert als Gesamtansprechen und Gesamtansprechen mit PRL (Lymphozytose nachweisbar, Lymphknoten und Leber oder Milz waren zur <i>Baseline</i> auswertbar) beurteilt durch IRC bzw. durch den Prüfarzt gemäß IWCLL 2008-Kriterien • Hämatologische Verbesserung bei Patienten mit Zytopenien zur Baseline, erfasst als Zeit der Verbesserung und prozentualer Anteil der Patienten mit 				

Charakteristikum	Beschreibung																																																											
	<p>Verbesserung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient Reported Outcomes (PRO) erhoben mittels FACIT-Fatigue zum Screening-Zeitpunkt (Baseline) und regelmäßig im Verlauf der Therapie <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nebenwirkungen und Verträglichkeit <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS erhoben durch den Prüfarzt gemäß IWCLL 2008-Kriterien • Gesamtansprechen erhoben durch den Prüfarzt gemäß IWCLL 2008-Kriterien • Verbesserung krankheitsbezogener Symptome (Fatigue, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, abdominale Schmerzen / abdominales Unwohlsein, Anorexie) erhoben durch den Prüfarzt zum Screening-Zeitpunkt und regelmäßig im Verlauf der Therapie anhand eines CRF und gemäß NCI CTCAE-Kriterien • PRO erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L 																																																											
Subgruppenanalysen	<p>Gemäß SAP waren für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen präspezifizierte Subgruppenanalysen geplant.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="text-align: left;">Subgruppenmerkmal</th> <th colspan="3" style="text-align: center;">Dossier</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">OS</th> <th style="text-align: center;">PFS</th> <th style="text-align: center;">ORR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">a priori definierte Subgruppenmerkmale</td> </tr> <tr> <td>Alter (< 65 years vs. > 65 years)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>Geographische Region (US vs. Australien vs. Europa)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>Rai-Stadium bei Screening (0-II vs. III-IV)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>ECOG status (0 vs. 1)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>Anzahl vorheriger Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>del11q (ja vs. nein)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> <tr> <td>β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppenmerkmal	Dossier			OS	PFS	ORR	a priori definierte Subgruppenmerkmale				Alter (< 65 years vs. > 65 years)	x	x	x	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	x	x	x	Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)	x	x	x	Geographische Region (US vs. Australien vs. Europa)	x	x	x	Rai-Stadium bei Screening (0-II vs. III-IV)	x	x	x	ECOG status (0 vs. 1)	x	x	x	Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	x	x	x	Anzahl vorheriger Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3)	x	x	x	Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein)	x	x	x	17p-Deletion entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein)	x	x	x	del11q (ja vs. nein)	x	x	x	β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	x	x	x
Subgruppenmerkmal	Dossier																																																											
	OS	PFS	ORR																																																									
a priori definierte Subgruppenmerkmale																																																												
Alter (< 65 years vs. > 65 years)	x	x	x																																																									
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	x	x	x																																																									
Ethnizität (Kaukasier vs. nicht-Kaukasier)	x	x	x																																																									
Geographische Region (US vs. Australien vs. Europa)	x	x	x																																																									
Rai-Stadium bei Screening (0-II vs. III-IV)	x	x	x																																																									
ECOG status (0 vs. 1)	x	x	x																																																									
Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	x	x	x																																																									
Anzahl vorheriger Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3)	x	x	x																																																									
Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein)	x	x	x																																																									
17p-Deletion entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein)	x	x	x																																																									
del11q (ja vs. nein)	x	x	x																																																									
β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,5 mg/l vs. > 3,5 mg/l)	x	x	x																																																									

In der Screeningphase wurden bis zu ≤ 28 Tage vor der ersten Gabe der Studienmedikation u. a. folgende Kriterien überprüft: Einverständniserklärung, Überprüfung der Einschlusskriterien, PRO-Beurteilungen, unerwünschte Ereignisse (UE) sowie körperliche Untersuchungen.

Die Auswertung des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) war ereignisgesteuert, d. h. es erfolgte eine Behandlung bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten oder Tod. Die Auswertung bzw. der Auswertungszeitpunkt dieser Interimsanalyse war im Studienprotokoll präspezifiziert und für den Zeitpunkt, an dem mindestens 117 Ereignisse gemäß IRC-Kriterien auftraten, geplant. Laut Studienprotokoll wurde die finale Analyse (Hauptanalyse) für das PFS geplant, nachdem etwa 176 PFS-Ereignisse, gemäß IRC-Kriterien, auftraten.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation in PCYC-1112-CA ITT-Population (Anwendungsgebiet CLL/SLL)

PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196
<i>Alter (in Jahren)</i> Mittelwert (SD) Median (Min-Max)	66,1 (10,15) 67,0 (30,0-86,0)	66,8 (8,88) 67,0 (37,0-88,0)
<i>Alter nach Kategorie, n (%)</i> < 65 Jahre > 65 Jahre	77 (39,5) 118 (60,5)	75 (38,3) 121 (61,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i> Frauen Männer	66 (33,8) 129 (66,2)	59 (30,1) 137 (69,9)
<i>Ethnizität, n (%)</i> Kaukasisch/weiß Schwarz Asiatisch Mischling Keine Antwort	174 (89,2) 8 (4,1) 3 (1,5) 1 (0,5) 9 (4,6)	177 (90,3) 9 (4,6) 2 (1,0) 0 (0,0) 8 (4,1)
<i>Zeit seit Diagnosestellung (in Monaten)</i> Median (Min-Max)	92,3 (4,9-329,4)	90,7 (6,4-345,8)
<i>Histologie bei Diagnose, n (%)</i> CLL SLL	185 (94,9) 10 (5,1)	188 (95,9) 8 (4,1)
<i>Rai-Stadium bei Screening, n (%)</i> Stadium 0 Stadium I Stadium II Stadium III Stadium IV	5 (2,6) 51 (26,2) 30 (15,4) 23 (11,8) 86 (44,1)	2 (1,0) 42 (21,4) 39 (19,9) 35 (17,9) 78 (39,8)
<i>ECOG-PS, n (%)</i> 0 1	79 (40,5) 116 (59,5)	80 (40,8) 116 (59,2)
<i>Tumormasse¹⁾, n (%)</i> < 5 cm ≥ 5 cm Nicht berichtet	71 (36,4) 124 (63,6) 0 (0,0)	92 (46,9) 101 (51,5) 3 (1,5)
<i>Chromosomenanomalie, n (%)</i> <i>Del11q²⁾</i> Ja Nein Nicht berichtet <i>Del17p³⁾</i> Ja Nein	63 (32,3) 127 (65,1) 5 (2,6) 63 (32,3) 132 (67,7)	59 (30,1) 132 (67,3) 5 (2,6) 64 (32,7) 132 (67,3)

PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196
<i>Zytopenie, n (%)</i>		
Gesamt	124 (63,6)	123 (62,8)
ANC < 1,5 x 10 ⁹ /l	41 (21,0)	38 (19,4)
Hb-Wert ≤ 11g/dl	89 (45,6)	86 (43,9)
Thrombozytenzahl < 100 x 10 ⁹ /l	74 (37,9)	64 (32,7)
Vortherapien (CLL/SLL)		
<i>Anzahl Vortherapien, n (%)</i>		
Median (Min-Max)	3,0 (1,0-12,0)	2,0 (1,0-13,0)
1	35 (17,9)	54 (27,6)
2	57 (29,2)	52 (26,5)
≥ 3	103 (52,8)	90 (45,9)
<i>Strahlentherapie, n (%)</i>		
Ja	4 (2,1)	6 (3,1)
Nein	191 (97,9)	190 (96,9)
<i>Stammzellen- / Knochenmarktransplantation, n (%)</i>		
Autologe	3 (1,5)	2 (1,0)
Allogene	3 (1,5)	1 (0,5)
<i>Zytotoxische Therapien, n (%)</i>	190 (97,4)	189 (96,4)
Alkylierungsmittel	181 (92,8)	173 (88,3)
Bendamustine	84 (43,1)	73 (37,2)
Purinanaloga	166 (85,1)	151 (77,0)
<i>Immuntherapien (mit monoklonalen Antikörpern), n (%)</i>	188 (96,4)	183 (93,4)
Alemtuzumab	40 (20,5)	33 (16,8)
Anti-CD 20	183 (93,8)	176 (89,8)
<i>CIT mit irgendeinem Anti-CD20, n (%)</i>	174 (89,2)	167 (85,2)
Alkylierungsmittel basiert	165 (84,6)	150 (76,5)
Purinanaloga basiert	139 (71,3)	130 (66,3)
<i>Begleitmedikation während Studienmedikation, n (%)</i>		
Jegliche Begleitmedikation	194 (99,5)	190 (99,5)
Analgetika	113 (57,9)	97 (50,8)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	147 (75,4)	128 (67,0)
Antigichtmittel	88 (45,1)	89 (46,6)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	46 (23,6)	92 (48,2)
Antithrombotische Agenzien	73 (37,4)	54 (28,3)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	118 (60,5)	113 (59,2)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	41 (21,0)	78 (40,8)
Medikamente bei säurebedingten Erkrankungen	97 (49,7)	86 (45,0)
Lipidmodifizierende Agenzien	61 (31,3)	59 (30,9)
Psycholeptika	49 (25,1)	58 (30,4)
Vitamine	67 (34,4)	60 (31,4)

¹⁾ Based on the largest longest diameter of target lymph node at screening per the IRC assessment.

²⁾ Basierend auf den Ergebnissen des lokalen Labors.

³⁾ Basierend auf den Ergebnissen des lokalen Labors gemäß IWRS-Erfassung.

Abkürzungen: SD: Standardabweichung

Die eingeschlossene Patientenpopulation der pivotalen Studie PCYC-1112-CA entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebietes erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.

Bei der Mehrheit der Patienten wurde histologisch eine CLL diagnostiziert und nur bei einem geringen Teil der Patienten das kleine lymphozytische Lymphom (SLL) (95,4 vs. 4,6 %). Mehr als die Hälfte der Patienten (56,7 %) befanden sich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, was der Stadieneinteilung III und IV nach Rai entspricht.

Die Baselinecharakteristika der Patienten des Ibrutinib-Arms und des Ofatumumab-Arms waren im Wesentlichen vergleichbar.

Bezogen auf die ethnische Zugehörigkeit gab es in beiden Behandlungsarmen keine nennenswerten Unterschiede. Sowohl im Ibrutinib-Arm als auch im Ofatumumab-Arm befanden sich vornehmlich kaukasische Patienten (89,2 vs. 90,3 %). Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten lag in beiden Armen bei 67 Jahren. Sowohl im Ibrutinib-Arm (66,2 vs. 33,8 %) als auch im Ofatumumab-Arm (69,9 vs. 30,1 %) waren mehr männliche Patienten als weibliche Patienten eingeschlossen. Die mediane Zeit seit Diagnosestellung war im Ibrutinib-Arm geringfügig länger als im Ofatumumab-Arm (92,3 vs. 90,7 Monate). Ein Drittel der Patienten (31,2 %) wies eine Chromosomenanomalie in Form einer 17p-Deletion auf. Ungefähr 58 % der Patienten hatten eine Tumorgroße von ≥ 5 cm und 63,2 % der Patienten hatten eine Zytopenie zu Baseline. Die häufigste Erscheinungsform der Zytopenie war die hämolytische Anämie, die bei insgesamt 44,8 % der Patienten beobachtet werden konnte.

Hinsichtlich vorangegangener Therapien waren die beiden Gruppen im Wesentlichen vergleichbar. Im Ibrutinib-Arm hatten mehr als die Hälfte der Patienten mehr als drei Vortherapien erhalten, während es im Ofatumumab-Arm etwas weniger Patienten waren (52,8 vs. 45,9 %). Ein Großteil der Patienten hatte bereits eine zytotoxische Therapie (96,9 %), eine Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern (94,9 %) oder eine Chemoimmuntherapie (87,2 %) erhalten. In beiden Behandlungsarmen erhielt die Mehrheit der Patienten zusätzlich zur Studienmedikation eine Begleittherapie (99,5 %). Die am häufigsten verwendeten Begleittherapien (> 30 % der Patienten in einem Behandlungsarm) sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die häufigsten therapeutischen Wirkstoffklassen, die gleichzeitig während der Studienbehandlung über alle Patienten hinweg eingenommen wurden, waren Antibiotika (71,2 %), antivirale Mittel (59,8 %), Analgetika (54,4 %), Vitamine (32,9 %), Medikamente bei säurebedingten Erkrankungen (47,4 %) und Antihistaminika (35,8 %).

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in PCYC-1112-CA (Anwendungsgebiet CLL/SLL)

Prüfarm	Kontrollarm
<p>Intervention: Ibrutinib (p. o.), 420 mg</p> <p>Formulierung: 3 Kapseln à 140 mg zur oralen Einnahme</p> <p>Anwendung: Einmal täglich (zusätzlich zu erlaubter Begleittherapie)</p>	<p>Intervention: Ofatumumab (i.v), 12 Dosen über 24 Wochen</p> <p>Formulierung: intravenöse Infusion</p> <p>Anwendung: Woche 1: 300 mg als Initialdosis Woche 2-8: 2000 mg einmal wöchentlich Woche 12, 16, 20 und 24: 2000 mg alle vier Wochen (zusätzlich zu erlaubter Begleittherapie)</p>

Prüfarm	Kontrollarm																				
<p>Dauer der Intervention</p> <p>Die mediane Dauer der Studienmedikationsexposition betrug 8,6 Monate (Spanne: 0,2-16,1) im Ibrutinib-Arm und die mediane Dosisintensität betrug 99,6 % gegenüber 5,3 Monate (Spanne: 0,0-7,4) im Ofatumumab-Arm und einer medianen Dosisintensität von 100 %. Die Behandlungsdauer mit Ibrutinib wurde bis zur Krankheitsprogression fortgeführt und Ofatumumab entsprechend dem im Studienprotokoll prädefinierten Behandlungsplan bis Woche 24 gegeben. Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie waren zum einen das Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten (\geq Grad 3) und zum anderen ein Beenden der Therapie im Ermessen des Prüfarztes. Die Studienteilnehmer wurden bis zu ihrem Tod nachbeobachtet bzw. bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (Lost to follow-up, Widerruf des Informed consent).</p> <p>Compliance: Bei den eingeschlossenen Patienten handelt es sich um ambulante Studienteilnehmer. Die Patienten-Compliance im Ibrutinib-Arm wird von den Apothekern oder Studienbeauftragten bei jedem Besuch mittels direkter Befragung, Untersuchung der Patiententagebücher und anhand einer Überprüfung der Kapselanzahl durchgeführt. Die Patienten-Compliance im Ofatumumab-Arm wird ebenfalls durch die Apotheker oder Studienbeauftragten durchgeführt (die Patienten dürfen die Studienmedikation nicht mit nach Hause nehmen).</p> <p>Dosisaussetzung bzw.-anpassung und Abbruch der Studienmedikation (gemäß Studienprotokoll)</p> <p><u>Ibrutinib:</u></p> <p>Grade 4 ANC ($< 500/\mu\text{L}$) for > 7 days (Neutrophil growth factors are permitted per ASCO guidelines [Smith 2006] and use must be recorded in CRF).</p> <p>Grade 3 or 4 platelets ($< 50,000/\mu\text{L}$); or, in patients with baseline thrombocytopenia, a platelet decrease of 50-74% from baseline in presence of significant bleeding</p> <p>Grade 4 Platelets ($< 25,000/\mu\text{L}$); or, in patients with baseline thrombocytopenia, decrease of $\geq 75\%$ from baseline or $< 20,000/\mu\text{L}$, whichever is higher</p> <p>Grade 3 or 4 nausea, vomiting, or diarrhea, if persistent despite optimal antiemetic and/or anti-diarrheal therapy</p> <p>Any other Grade 4 toxicity or unmanageable Grade 3 toxicity.</p> <p><u>Ofatumumab:</u></p> <p>Grade 4 ANC ($< 500/\mu\text{L}$) for > 7 days (Neutrophil growth factors are permitted per ASCO guidelines [Smith 2006] and use must be recorded in the case report form [CRF]).</p> <p>Grade 3 or 4 platelets ($< 50,000/\mu\text{L}$); or, in patients with baseline thrombocytopenia, a platelet decrease of 50-74% from baseline in presence of significant bleeding</p> <p>Grade 4 Platelets ($< 25,000/\mu\text{L}$); or, in patients with baseline thrombocytopenia, decrease of $\geq 75\%$ from baseline or $< 20,000/\mu\text{L}$, whichever is higher</p> <p>Grade 3 or 4 nausea, vomiting, or diarrhea, if persistent despite optimal antiemetic and/or anti-diarrheal therapy</p> <p>Any other Grade 4 toxicity or unmanageable Grade 3 toxicity.</p> <p>Bei Dosisreduzierungen galten laut Studienprotokoll folgende Definitionen:</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ibrutinib</th> </tr> <tr> <th>Occurrence</th> <th>Action</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1st</td> <td>Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; may restart at original dose level</td> </tr> <tr> <td>2rd</td> <td>Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; restart at one dose level lower (280 mg daily)</td> </tr> <tr> <td>3rd</td> <td>Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; restart at one dose level lower (140 mg daily)</td> </tr> <tr> <td>4th</td> <td>Discontinue ibrutinib</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">Ofatumumab</th> </tr> <tr> <th>Occurrence</th> <th>Action</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1st-3rd</td> <td>Hold ofatumumab until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; may restart at original dose level</td> </tr> <tr> <td>4th</td> <td>Discontinue ofatumumab</td> </tr> </tbody> </table>		Ibrutinib		Occurrence	Action	1 st	Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; may restart at original dose level	2 rd	Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; restart at one dose level lower (280 mg daily)	3 rd	Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; restart at one dose level lower (140 mg daily)	4 th	Discontinue ibrutinib	Ofatumumab		Occurrence	Action	1st-3rd	Hold ofatumumab until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; may restart at original dose level	4th	Discontinue ofatumumab
Ibrutinib																					
Occurrence	Action																				
1 st	Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; may restart at original dose level																				
2 rd	Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; restart at one dose level lower (280 mg daily)																				
3 rd	Hold ibrutinib until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; restart at one dose level lower (140 mg daily)																				
4 th	Discontinue ibrutinib																				
Ofatumumab																					
Occurrence	Action																				
1st-3rd	Hold ofatumumab until recovery to Grade ≤ 1 or baseline; may restart at original dose level																				
4th	Discontinue ofatumumab																				
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p>																					

Prüfarm	Kontrollarm
<p>Antiemetika waren erlaubt, sofern dies klinisch erforderlich war. Standardmedikationen konnten zur unterstützenden Behandlung gegeben werden. Eine Standardmedikation beinhaltete eine Prämedikation, d. h. zusätzlich wurden ein Prednison-Äquivalent sowie ein Analgetikum und ein Antihistaminikum verabreicht, entsprechend der Fachinformation von Ofatumumab. Zudem war die Anwendung von Wachstumsfaktoren (Filgrastim und Pegfilgratim) gemäß der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Smith, 2006) erlaubt.</p> <p>Fachinformation Ofatumumab: Eine Prämedikation des Patienten sollte immer 30 Minuten bis 2 Stunden vor der Infusion von Arzerra nach folgenden Dosierungsschemata erfolgen:</p> <p>Refraktäre CLL:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1000 mg Paracetamol (Acetaminophen) oral (oder Äquivalent) plus • ein Antihistaminikum (50 mg Diphenhydramin oder 10 mg Cetirizin oder Äquivalent) oral oder intravenös, plus • ein Kortikosteroid (100 mg Prednisolon oder Äquivalent) intravenös. <p>Wenn die zweite wöchentliche Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, konnte nach Ermessen des Arztes die Dosis des Kortikosteroids für die 3. bis einschließlich 8. Infusion reduziert werden. Vor der 9. Infusion (erste monatliche Infusion) sollten die Patienten die Prämedikation, wie oben beschrieben, in voller Dosis erhalten. Wenn die 9. Infusion ohne eine schwerwiegende Nebenwirkung beendet wurde, kann nach Ermessen des Arztes die Dosis des Kortikosteroids auf ein Äquivalent von 50 mg Prednisolon für die nachfolgenden Infusionen reduziert werden.</p> <p>Studienprotokoll: „Patients should be premedicated 30 minutes to 2 hours prior to each dose of ofatumumab with 975-1000 mg acetaminophen/paracetamol; 10 mg Cetirizine orally or equivalent antihistamine, either IV or oral; and 100 mg IV prednisolone or equivalent corticosteroid.“</p> <p>Unerlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere Prüfpräparate • Chemotherapie, Radiotherapie und unterstützende Behandlung • Alternative Antikrebstherapien (Chemotherapien, Immuntherapien gegen Krebs, Kortikosteroide (in Dosierungen äquivalent zu Prednisolon > 20 mg/Tag)), experimentelle Therapien oder Strahlentherapie waren nicht erlaubt. <p>Studienprotokoll: „In addition, short courses (<14 days) of treatment for non-cancer related medical reasons (treatment for autoimmune cytopenias are permitted) at doses not to exceed 100 mg/day of prednisone or equivalent are permitted. Routine infusion premedication with corticosteroid doses of >100 mg IV prednisolone (or equivalent) is not permitted.“</p>	

Abkürzungen: p. o.: per os (oral); i.v.: intravenös

Insgesamt konnten 391 Patienten in der Analyse des primären und ereignisgetriebenen Endpunktes Progressionsfreies Überleben (PFS) berücksichtigt werden. Im Verlauf der Studie wurden mehrfach Änderungen im Studienprotokoll (Amendments) vorgenommen. Insgesamt gab es fünf Amendments (Amendment 1: 28. September 2012; Amendment 2: 13. Dezember 2012; Amendment 3: 08. August 2013; Amendment 4: 24. September 2013; Amendment 5: 16. Januar 2014). Relevante Änderungen nach Studienbeginn wurden in Amendment 1 und 4 vorgenommen.

Amendment 1 (09/2012):

- Einschluss auch von Patienten ≥ 70 Jahre mit ≥ 2 Vortherapien möglich

Amendment 4 (09/2013):

- Anpassung des zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,01 auf 0,05 gemäß eines Reviews globaler Aufsichtsbehörden

Abbildung 1 zeigt den Patientenfluss der Studie PCYC-1112-CA sowie die Gründe für den Abbruch der Studienmedikation.

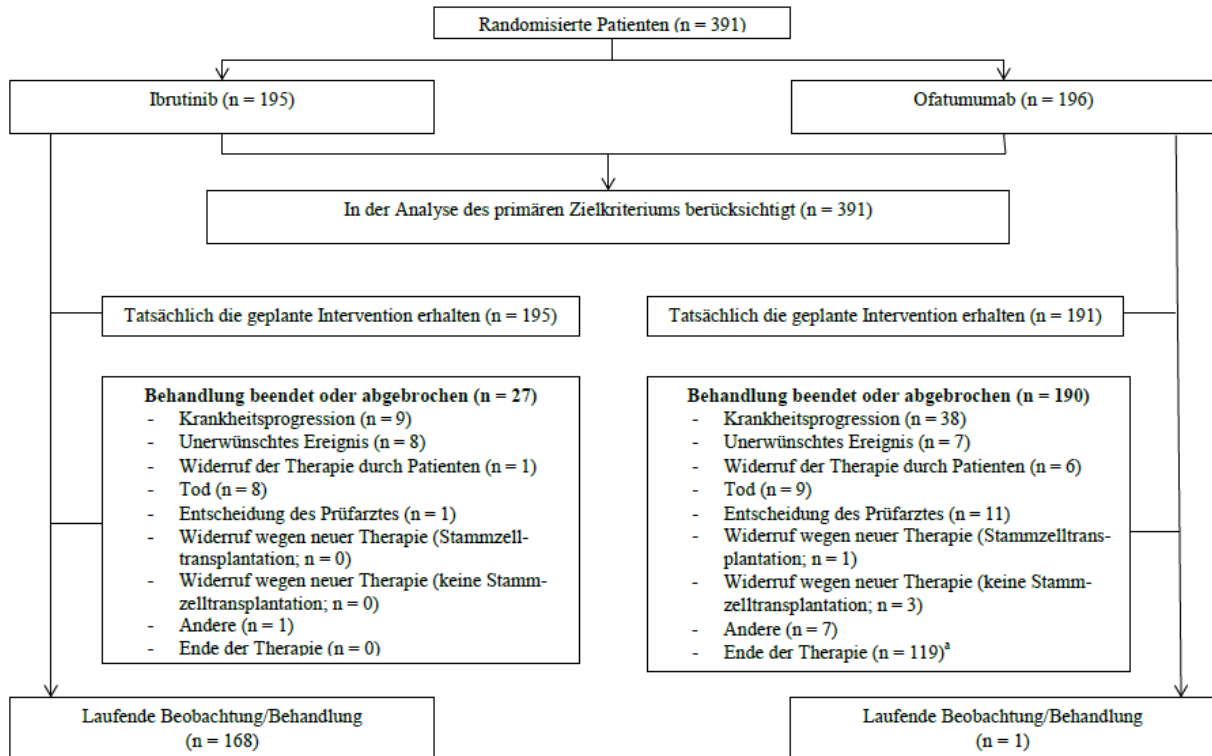


Abbildung 1: Patientenfluss in der Studie PCYC-1112-CA und Gründe für den Abbruch der Studienmedikation zum Zeitpunkt des Datenschnitts

2.6 PCYC-1102-CA (Anwendungsgebiet A)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie PCYC-1102-CA (Anwendungsgebiet CLL/SLL)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Bei der Studie PCYC-1102-CA handelt es sich um eine einarmige, nicht-randomisierte, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase Ib/II. <u>Open Label Studie:</u> Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
Population	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit einer CLL-/SLL-Diagnose, welche therapienaiv oder rezidivierend/refraktär waren (mindestens zwei Vortherapien, mit mindestens einer Purinanaloga-basierten Therapie), ECOG-PS ≤ 2 . <u>Einschlusskriterien:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte CLL-/SLL-Diagnose • therapienaive Patienten (Kohorten 2, 5): Männer und Frauen ≥ 65 Jahre • rezidivierend/refraktäre Patienten (Kohorten 1,3, 6): Männer und Frauen ≥ 18 Jahre, welche auf mindestens zwei vorherige Therapien nicht angesprochen haben und (für CLL-Patienten) die mindestens eine Therapie mit einem Purinanalogon erhalten haben

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • rezidivierende/refraktäre Hochrisikopatienten (Kohorte 4): Männer und Frauen ≥ 18 Jahre mit suboptimalen Ansprechen nach mindestens zwei Zyklen einer Chemo-Immuntherapie (Krankheitsprogression innerhalb 24 Monate nach Beginn einer Therapie mit einem Nukleosidanalogen oder Bendamustin in Kombination mit einem monoklonalen Antikörper oder ohne Ansprechen auf solch eine Therapie • ECOG-PS von 0, 1 oder 2 <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • vorheriges Malignom (Ausnahme: adäquat behandeltes Basalzell- oder Epithelzellkarzinom, in situ Zervixkarzinom oder andere maligne Erkrankung, die in den letzten zwei Jahren als krankheitsfrei bewertet wurde oder die nicht mit einer Überlebenszeit < 2 Jahren assoziiert ist) • jegliche lebensbedrohliche Erkrankung, medizinischer Zustand oder organische Dysfunktion, die nach Meinung der Prüfer die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, die Aufnahme oder Metabolisierung von Ibrutinib beeinflussen oder die die Studienergebnisse unnötig gefährden könnte • klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, wie unkontrollierte oder symptomatische Arrhythmien, kongestive Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt < 6 Monate vor dem Screening oder NYHA-Stufe 3 oder 4 • Malabsorptions-Syndrom, gastrointestinale Erkrankungen oder Resektion des Magens oder Dünndarms oder symptomatische Colitis ulcerosa, symptomatische chronisch entzündliche Darmerkrankungen, oder teilweiser oder vollständiger Darmverschluss • jegliche Immun-, Chemo-, Radio- oder experimentelle Therapie innerhalb 4 Wochen vor Gabe der ersten Studienmedikation (einwöchige Wash-out-Periode für Kortikosteroide zur Behandlung krankheitsbezogener Symptome)
Interventionen und Zahl der Patienten	<p>Bildung von sechs Kohorten anhand des Behandlungsstatus (therapienaive und rezidivierende/refraktäre Patienten) und der Ibrutinib-Dosierung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidivierende/refraktäre Patienten 2: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): terapienaive Patienten ≥ 65 Jahre 3: Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): rezidivierende/refraktäre Patienten 4: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidivierende/refraktäre Hochrisikopatienten 5: Ibrutinib 840 mg/d (p. o.): terapienaive Patienten ≥ 65 Jahr 6: Ibrutinib 420 mg/d (p. o.): rezidivierende/refraktäre Patienten, die nach dem Erhalt von sechs Zyklen in die long-term extension study PCYC-1103-CA aufgenommen wurden (Bestimmung der Effekte des nüchtern vs. nicht nüchtern-Status auf die Pharmakokinetik) <p>Insgesamt wurden 117 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon 116 Patienten tatsächlich behandelt wurden.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>8 Studienzentren in den USA</p> <p>Datenschnitte und Auswertungen</p> <p>Einschluss von Patienten: 20.05.2010 – 18.12.2012</p> <p>Langzeit-Nachbeobachtung (Follow-up): laufend (PCYC-1103-CA)</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte	<p><i>Angaben gemäß Studienprotokoll (11.03.2010) bzw. bei Protokolländerungen siehe Angaben bei jeweiligem Endpunkt</i></p> <p>Primärer Endpunkt</p> <p>Nebenwirkungen. Die Schwere der unerwünschten Ereignisse (UE) wurde gemäß National Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI CTC) (Version 4.03) klassifiziert.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
gemäß Studienprotokoll	<p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen (ORR) definiert als komplettes Ansprechen (CR), CR mit unvollständiger Blutbild-Regeneration (CRi), partielles Ansprechen (PR) oder nodal-PR (nPR), und Gesamtansprechen mit PRL (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch den Prüfarzt; Definition der Response für CLL gemäß der IWCLL 2008-Kriterien und für SLL gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma • Dauer des Ansprechens definiert als Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR, CRi, nPR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Eintritt des Todes (Ereignis), von Studienteilnehmern mit CR, CRi, nPR oder PR vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie. Es wurden die gleichen Zensierungsregeln angewandt wie bei PFS. [Im 5. Protokollamendment (14.06.2012) wurde dieser Endpunkt gestrichen] • Pharmakokinetik von PCI-32765 und Hauptmetaboliten PCI-45227 • Pharmakodynamik von PCI-32765 • PFS definiert als Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache (Ereignis); Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation zensiert, wenn kein adäquates Baseline oder post-Baseline Assessment vorlag und kein Versterben vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie dokumentiert wurde. Zum Zeitpunkt des letzten post-Baseline Assessment wurde zensiert, wenn Studienteilnehmer vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie kein Ereignis hatten oder ohne ein Ereignis die Therapie abgebrochen haben bevor sie eine nachfolgende Therapie erhalten haben. Definition der Krankheitsprogression für CLL gemäß der IWCLL 2008-Kriterien und für SLL gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. [Im 1. Protokollamendment (18.08.2010) wurde dieser Endpunkt neu aufgeführt] • Verträglichkeit der Behandlung beurteilt durch Dosisanpassungen in Abhängigkeit behandlungsbedingter Nebenwirkungen. [Im 1. Protokollamendment (18.08.2010) wurde dieser Endpunkt neu aufgeführt] <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifikation von Biomarkern für Ansprechen • Gesamtüberleben definiert als Zeitspanne zwischen dem Beginn der Therapie bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurden nicht verstorbene Studienteilnehmer zum letzten Datum, an dem noch kein Versterben dokumentiert war. [Im 4. Protokollamendment (04.01.2012) wurde dieser Endpunkt neu aufgeführt] • Pharmakokinetik von PCI-32765 in einer Subgruppe von Patienten [Im 4. Protokollamendment (04.01.2012) wurde dieser Endpunkt neu aufgeführt] <p><u>Amendments:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Im 1. Protokollamendment (18.08.2010) wurden die Endpunkte PFS und Verträglichkeit der Behandlung beurteilt durch Dosisanpassungen in Abhängigkeit behandlungsbedingter Nebenwirkungen zusätzlich aufgeführt. - Im 4. Protokollamendment (04.01.2012) wurden die Endpunkte Gesamtüberleben und Pharmakokinetik von PCI-32765 in einer Subgruppe von Patienten zusätzlich aufgeführt. - Im 5. Protokollamendment (14.06.2012) wurde der Endpunkt Dauer des Ansprechens gestrichen.

Charakteristikum	Beschreibung																																																																			
Subgruppenanalysen	Gemäß SAP waren für die Endpunkte OS, PFS und ORR präspezifizierte Subgruppenanalysen geplant.																																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppenmerkmal</th> <th colspan="3">Dossier</th> </tr> <tr> <th>OS</th> <th>PFS</th> <th>ORR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">a-priori definierte Subgruppenmerkmale</td> </tr> <tr> <td>Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre (gelten nur für refraktäre/rezidivierende Patienten), < 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Geschlecht (männlich vs. weiblich)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Ethnizität (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Baseline Zytopenie (ja vs. nein)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Rai-Stadium bei Screening (0-II vs. III-IV)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>ECOG status (0 vs. 1)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Baseline LDH (< 350 U/l vs. > 350 U/l)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>Anzahl vorheriger Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>17p-Deletion entsprechend IWRS-Aufzeichnung (ja vs. nein)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>del11q (ja vs. nein)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>IgVH (mutiert vs. nichtmutiert)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>ZAP-70 (methyliert vs. nichtmethyliert)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> <tr> <td>β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,0 mg/l vs. > 3,0 mg/l)</td> <td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppenmerkmal	Dossier			OS	PFS	ORR	a-priori definierte Subgruppenmerkmale				Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre (gelten nur für refraktäre/rezidivierende Patienten), < 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	x	x	x	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	x	x	x	Ethnizität (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier)	x	x	x	Baseline Zytopenie (ja vs. nein)	x	x	x	Rai-Stadium bei Screening (0-II vs. III-IV)	x	x	x	ECOG status (0 vs. 1)	x	x	x	Baseline LDH (< 350 U/l vs. > 350 U/l)	x	x	x	Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	x	x	x	Anzahl vorheriger Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3)	-	-	-	17p-Deletion entsprechend IWRS-Aufzeichnung (ja vs. nein)	x	x	x	del11q (ja vs. nein)	x	x	x	IgVH (mutiert vs. nichtmutiert)	x	x	x	ZAP-70 (methyliert vs. nichtmethyliert)	x	x	x	β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,0 mg/l vs. > 3,0 mg/l)	x	x	x
Subgruppenmerkmal	Dossier																																																																			
	OS	PFS	ORR																																																																	
a-priori definierte Subgruppenmerkmale																																																																				
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre (gelten nur für refraktäre/rezidivierende Patienten), < 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre)	x	x	x																																																																	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	x	x	x																																																																	
Ethnizität (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier)	x	x	x																																																																	
Baseline Zytopenie (ja vs. nein)	x	x	x																																																																	
Rai-Stadium bei Screening (0-II vs. III-IV)	x	x	x																																																																	
ECOG status (0 vs. 1)	x	x	x																																																																	
Baseline LDH (< 350 U/l vs. > 350 U/l)	x	x	x																																																																	
Tumormasse (< 5 cm vs. ≥ 5 cm)	x	x	x																																																																	
Anzahl vorheriger Therapielinien (< 3 vs. ≥ 3)	-	-	-																																																																	
17p-Deletion entsprechend IWRS-Aufzeichnung (ja vs. nein)	x	x	x																																																																	
del11q (ja vs. nein)	x	x	x																																																																	
IgVH (mutiert vs. nichtmutiert)	x	x	x																																																																	
ZAP-70 (methyliert vs. nichtmethyliert)	x	x	x																																																																	
β2-Mikroglobulin zur Baseline (≤ 3,0 mg/l vs. > 3,0 mg/l)	x	x	x																																																																	

Die eingeschlossene Patientenpopulation der PCYC-1102-CA-Studie entspricht der Zielpopulation des Anwendungsgebietes „Erwachsene Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind und eine Erstlinien-Therapie erhalten“. Die ergänzenden Daten der Studie PCYC-1102-CA dienen zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ibrutinib als Monotherapie in der Teilpopulation von Patienten mit therapienaiver oder rezidivierender oder refraktärer CLL/SLL.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulation in PCYC-1102-CA ITT-Population (Anwendungsgebiet CLL/SLL)

PCYC-1102-CA	Therapienaiv N=31	Rezidiert/refraktär N=85
<i>Alter (in Jahren)</i>		
Mittelwert (SD)	72,4 (4,7)	63,7 (10,5)
Median (Min-Max)	71 (65-84)	66 (37-82)
<i>Alter nach Kategorie, n (%)</i>		
≥ 65 Jahre	31 (100)	43 (50,6)
≥ 70 Jahre	23 (74,2)	30 (35,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Frauen	12 (38,7)	20 (23,5)
Männer	19 (61,3)	65 (76,5)

PCYC-1102-CA	Therapienaiv N=31	Rezidiert/refraktär N=85
<i>Ethnizität, n (%)</i>		
Kaukasisch/weiß	28 (90,3)	81 (95,3)
Schwarz	0	4 (4,7)
Andere	3 (9,7)	0
Zeit seit Diagnosestellung (in Monaten) Median (Min-Max)	57,3 (0,7-369,8)	88,8 (14,2-283)
<i>Histologie bei Diagnose, n (%)</i>		
CLL	29 (93,5)	81 (95,3)
SLL	2 (6,5)	4 (4,7)
<i>Rai-Stadium bei Screening, n (%)</i>		
Stadium 0	0	2 (2,4)
Stadium I	8 (25,8)	22 (25,9)
Stadium II	5 (16,1)	4 (4,7)
Stadium III	6 (19,4)	10 (11,8)
Stadium IV	11 (35,5)	42 (49,4)
Fehlende Angaben	1 (3,2)	5 (5,9)
<i>ECOG-PS, n (%)</i>		
0	23 (74,2)	35 (41,2)
1	8 (25,8)	48 (56,5)
2	0	2 (2,4)
<i>Chromosomenanomalie, n (%)</i>		
<i>17 p Deletion</i>		
Positiv	2 (6,5)	29 (34,1)
Negativ	29 (93,5)	51 (60)
Fehlende Angaben	0	5 (5,9)
<i>Zytopenie¹⁾, n (%)</i>		
ANC	1 (3,2)	30 (35,3)
Hb-Wert	11 (35,5)	37 (43,5)
Plättchen	12 (38,7)	43 (50,6)
Jegliche	20 (64,5)	58 (68,2)
<i>Absolute Lymphozytenzahl, n (%)</i>		
Mittelwert (SD)	55,9 (52,9)	35,5 (57,8)
Median (Min-Max)	41,1 (0,3-240,2)	8,9 (0,1-298,9)
<i>LDH, n (%)</i>		
< 350 U/l	22 (71)	45 (52,9)
≥ 350 U/l	9 (29)	40 (47,1)
<i>B₂-Mikroglobulin, n (%)</i>		
≤ 3,0 mg/l	23 (74,2)	41 (48,2)
> 3,0 mg/l	8 (25,8)	39 (45,9)
Fehlende Angaben	0	5 (5,9)
Vortherapien (CLL/SLL)		
<i>Krankheitsbedingte Operationen, n (%)</i>		
Ja	-	3 (3,5)
Nein	-	82 (96,5)
<i>Strahlentherapie, n (%)</i>		
Ja	-	10 (11,8)
Nein	-	75 (88,2)

PCYC-1102-CA	Therapienaiv N=31	Rezidiert/refraktär N=85
<i>Systemische Therapien, n (%)</i>		
Ja	-	85 (100)
Nein	-	0
<i>Anzahl von Induktion/rettenden systemischen Regimen, n (%)</i>		
Mittelwert (SD)	-	4,7 (2,8)
Median (Min-Max)	-	4,0 (1-12)
<i>Art der systemischen Therapie, n (%)</i>		
Rituximab	-	83 (97,6)
Nukleosid-Analogen	-	81 (95,3)
Alkylator	-	76 (89,4)
Bendamustin	-	33 (38,8)
Ofatumumab	-	22 (25,9)
Alemtuzumab	-	18 (21,2)
Idelalisib	-	5 (5,9)
Allogene Transplantationen, n (%)	-	4 (4,7)

¹⁾ Zytopenie definiert als ANC $\leq 1,5 \times 10^9/l$, Hämoglobin ≤ 11 g/dl und Plättchenzahl $\leq 100 \times 10^9/l$

Abkürzungen: SD: Standardabweichung

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten wurde histologisch eine CLL diagnostiziert und nur bei einem geringen Teil der Patienten eine SLL (94,8 vs. 5,2 %). Mehr als die Hälfte der Patienten (59,5 %) befanden sich im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, was dem Stadium III und IV nach Rai entspricht.

Das mediane Alter der therapienaiven Patienten war etwas höher als das der rezidivierenden/refraktären Patienten (71 vs. 66 Jahre). Insgesamt waren mehr männliche als weibliche Patienten in die Studie eingeschlossen (72,4 vs. 27,6 %). Sowohl bei den therapienaiven Patienten als auch bei den rezidivierenden/refraktären Patienten fanden sich in erster Linie kaukasische Patienten (90,3 vs. 95,3 %). Die mediane Zeit seit Diagnosestellung war bei den therapienaiven Patienten geringer als bei den rezidivierenden/refraktären Patienten (57,3 vs. 88,8 %). Insgesamt befanden sich 59,5 % der eingeschlossenen Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, was dem Stadium III und IV nach Rai entspricht. Bei den therapienaiven Patienten war der Anteil der Patienten, die entsprechend der Stadieneinteilung nach Rai dem Krankheitsstadium IV entsprachen, jedoch geringer als bei den rezidivierenden/refraktären Patienten (35,5 vs. 49,4 %).

Etwa ein Viertel aller behandelten Patienten wiesen eine Chromosomenanomalie in Form einer 17p-Deletion auf, jedoch gab es bei den rezidivierenden/refraktären Patienten im Vergleich zu den therapienaiven Patienten eine höhere Prävalenz (34,1 vs. 6,5 %). Therapienaive Patienten hatten im Vergleich zu den rezidivierenden/refraktären Patienten eine höhere mediane Lymphozytenanzahl (41,1 vs. 8,9 %). Zudem unterschieden sich therapienaive Patienten hinsichtlich der Serumkonzentration der Lactatdehydrogenase von ≥ 350 U/l (29,0 vs. 47,1 %) sowie der Serumkonzentration der B2-Mikroglobuline von $> 3,0$ mg/l (25,8 vs. 45,9 %) im Vergleich zu den rezidivierenden/refraktären Patienten. In der rezidivierenden/refraktären Patientengruppe hatten nur 3,5 % der eingeschlossenen Patienten eine krank-

heitsbedingte Operation und 11,8 % Patienten eine Strahlentherapie erhalten, jedoch haben alle Patienten eine systemische Vortherapie erhalten.

Die häufigsten therapeutischen Wirkstoffklassen, die gleichzeitig während der Studienbehandlung über alle Patienten hinweg eingenommen wurden, waren Antibiotika (93,1 %), antivirale Mittel (78,4 %), Analgetika (73,3 %), Vitamine (70,7 %), Medikamente bei säurebedingten Erkrankungen (59,5 %) und Antihistaminika (57,8 %).

Tabelle 6: Charakterisierung der Intervention in Studie PCYC-1102-CA

Intervention					Kontrolle
Kohorte	Population	Dosis Ibrutinib	N	Datum des Studieneinschluss	Einarmige Studie, kein Kontrollarm
1	Rezidiert/refraktär	420 mg/Tag	27	20.05.2010 – 27.09.2010	
2	Therapienaiv, ≥ 65 Jahre	420 mg/Tag	26	02.06.2010 – 05.04.2011	
3	Rezidiert/refraktär	840 mg/Tag	34	25.10.2010 – 05.04.2010	
4	Rezidiert/refraktär	420 mg/Tag	25	09.06.2011 – 01.08.2011	
5	Therapienaiv, ≥ 65 Jahre	840 mg/Tag	5	31.05.2011 – 28.07.2011	
<p>Die Aufnahme von Patienten in Kohorte 1 und 2 erfolgte parallel. Die Patientenaufnahme in Kohorte 3 startete nach Abschluss der Aufnahme in Kohorte 1. Nachdem die Rekrutierung für die Kohorten 1 bis 3 abgeschlossen war, wurden Teilnehmer für die Kohorten 4 und 5 rekrutiert. Die Studie ist nicht randomisiert. Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfarzte waren verblindet.</p> <p>Die Dosierung beträgt 420 mg (3 x 140 mg Kapseln) oder 840 mg (6 x 140 mg Kapseln) täglich. Es erfolgt die orale Gabe mit Wasser (ca. 240 ml), ungefähr 30 Minuten vor oder spätestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit. Die Kapseln sollten intakt eingenommen werden und nicht gekaut oder aufgelöst werden.</p> <p>Compliance: Bei den eingeschlossenen Patienten handelt es sich um ambulante Studienteilnehmer. Zur Sicherstellung und Überprüfung der Compliance wurde von den Studienteilnehmern ein Tagebuch (subject diary) geführt.</p> <p>Die Studienteilnehmer erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizitäten oder der Rücknahme der Einverständniserklärung.</p>					
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Antiemetika waren erlaubt sofern dies klinisch erforderlich war. Standardmedikationen konnten zur unterstützenden Behandlung ebenfalls gegeben werden.</p> <p>Unerlaubte Medikationen</p> <p>Jede Chemotherapie (z. B. Bendamustin, Cyclophosphamid, Pentostatin oder Fludarabin), Immuntherapie (z. B. Rituximab, Alemtuzumab oder Ofatumumab), Kortikosteroide (Dosierungen äquivalent zu Prednison > 20 mg/Tag), Knochenmarktransplantation, experimentelle und Strahlentherapie waren nicht erlaubt.</p>					

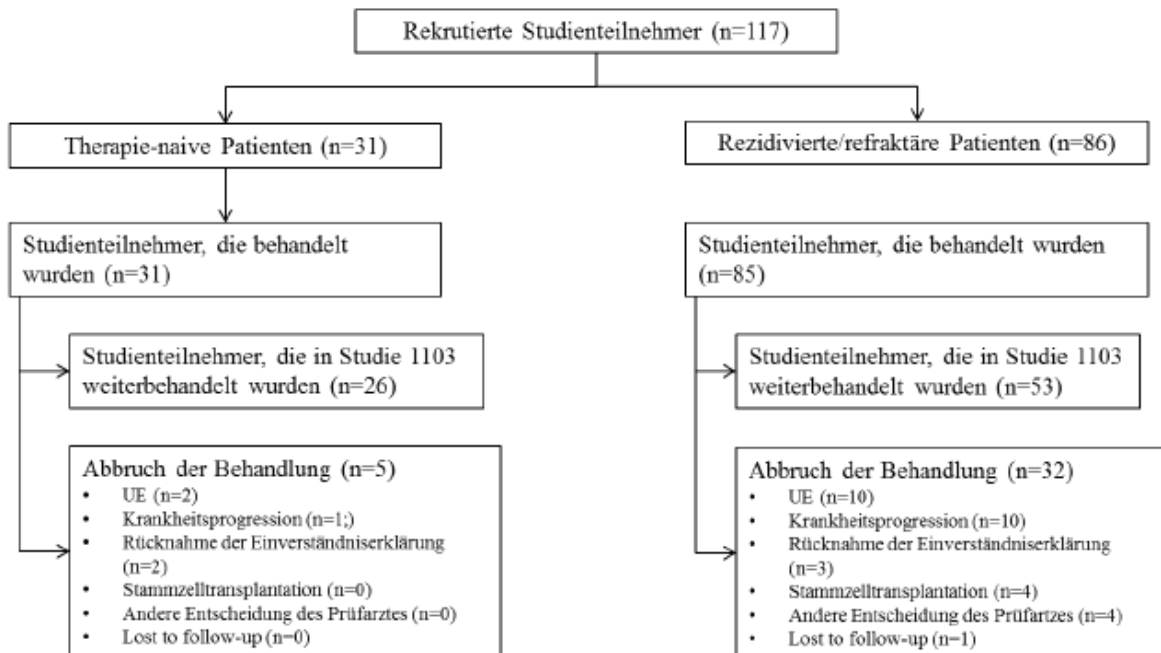


Abbildung 2: Patientenfluss in der Studie PCYC-1102-CA und Gründe für den Abbruch der Studienmedikation

2.6.1 Studiendurchführung der Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA

Gemäß Studienprotokoll war in Studie PCYC-1112-CA das Screening innerhalb von 28 Tagen vor Ersteinnahme der Studienmedikation abzuschließen. Die Screeningphase umfasste eine Reihe von Untersuchungen, wie z. B. die Anamnese, die Ermittlung des ECOG-PS, die körperliche Untersuchung, Augenuntersuchungen und weitere Labortests. Nach Abschluss des Screenings und Einwilligung in die Einverständniserklärung, wurden die Studienteilnehmer via IWRS randomisiert in den Interventions- oder Kontroll-Arm zugeteilt.

Weder aus dem Dossier noch aus den Studienberichten der Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA gehen Art oder Ablauf der Rekrutierung der Patienten hervor (z. B. Setting, Art der Erstansprache, genannte erste Ablehnungsgründe). In diesem Kontext ist auch nicht erwähnt, wie sich die Studienzentren zusammensetzten und welche Qualifikation das ärztliche und nicht-ärztliche Personal aufwies.

Die Auswertung bzw. der Auswertungszeitpunkt für die Studie PCYC-1112-CA der Interimsanalyse war im Studienprotokoll präspezifiziert und für den Zeitpunkt geplant, an dem mindestens 117 Ereignisse gemäß IRC-Kriterien auftraten. Ein IRC bewertete für die primäre Analyse des PFS die auf bildgebenden Verfahren beruhenden Studienendpunkte. Bei der primären Analyse handelt es sich um eine ereignisgesteuerte Auswertung der Endpunkte mit dem Datenschnitt vom 06. November 2013. Laut Studienbericht war der Datenbankauszug am 18. Dezember 2013 abgeschlossen. Die finale Analyse (Hauptanalyse) war für das progressionsfreie Überleben geplant, nachdem etwa 176 PFS-Ereignisse, gemäß IRC-Kriterien, auftraten. Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms war ab August 2013 ein Wechsel in den Ibrutinib-Arm erlaubt (Crossover). Insgesamt wechselten 57 Patienten (29,1 %), die ursprüng-

lich Ofatumumab erhielten, in den Ibrutinib-Arm. Diese Patienten wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der ersten Ibrutinib-Dosis zensiert. Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Zensierung der 57 Crossover-Patienten durchgeführt.

2.6.2 Geplanter Studienabbruch / Ausschluss von Patienten

Gemäß des Studienberichts (S. 23) erfolgte bei Patienten ein Behandlungsabbruch, bei

- Krankheitsprogression, beurteilt nach den im Studienprotokoll definierten Kriterien
- Auftreten von Toxizitäten, beurteilt nach den im Studienprotokoll definierten Kriterien
- Tod
- Patientenentscheidung, einschließlich Entzug der Einwilligung
- Entscheidung des Untersuchers
- Beendigung des Behandlungsplans (gilt nur für Ofatumumab)
- Erfordernis einer unerlaubten Begleitbehandlung
- Lost to follow-up
- Entscheidung des Sponsors, die Studie zu beenden.

Zudem konnte die Studie aus folgenden Gründen abgebrochen werden:

- Tod
- Lost to follow-up
- Entscheidung des Sponsors, die Studie zu beenden.
- Entzug der Einwilligung

2.7 Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.7.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) im eingereichten Dossier als patientenrelevant eingestufte Endpunkte berücksichtigt:

Tabelle 7: Vom pU im Dossier als patientenrelevant bezeichnete und in der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte (die Eingruppierung in die jeweiligen Endpunktkategorien ist hier dargestellt wie vom pU vorgeschlagen)

Endpunkt	PCYC-1112-CA Relevanz gemäß Dossier	PCYC-1102-CA Relevanz gemäß Dossier	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Mortalität			
Gesamtüberlebenszeit ¹⁾	•	•	•
Morbidität			
Gesamtansprechen (ORR), alle 12 Wochen in Studie PCYC-1112-CA ²⁾	•	•	•
Dauer des Ansprechens ³⁾	-	•	_10)

Endpunkt	PCYC-1112-CA Relevanz gemäß Dossier	PCYC-1102-CA Relevanz gemäß Dossier	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Zeit bis zum Ansprechen ⁴⁾	-	•	_ ¹⁰⁾
Progressionsfreies Überleben ⁵⁾	•	•	•
Verbesserung krankheitsbezogener Symptome ⁶⁾	•	-	•
Hämatologische Verbesserung ⁶⁾	•	-	-
Patient Reported Outcomes (PRO) erhoben mittels EQ-5D-5L ⁷⁾	•	-	•
Lebensqualität			
Patient Reported Outcomes (PRO) erhoben mittels FACIT-Fatigue ^{7),8)}	•	-	•
Patient Reported Outcomes (PRO) erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 ⁷⁾	•	-	•
Sicherheit			
Art und Häufigkeit unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ⁹⁾	•	•	•

¹⁾ In der Studie als sekundärer Endpunkt erfasst.

²⁾ Komplettes oder partielles Ansprechen (CR oder PR), beurteilt anhand der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.

³⁾ Zeitspanne zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR, Cri, nPR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder bis zum Eintritt des Todes (Ereignis); von Studienteilnehmern mit CR, Cri, nPR oder PR vor dem Beginn einer nachfolgenden Therapie. Es wurden die gleichen Zensierungsregeln angewandt wie bei PFS.

⁴⁾ Zeitspanne zwischen dem Tag der Gabe der ersten Dosis bis zum initialen (bis erstes dokumentiertes PR) oder zum kompletten (bis erstes dokumentiertes CR) dokumentierten Ansprechen; von Studienteilnehmern mit mindestens einer PR.

⁵⁾ Die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Eine Progression der Erkrankung wurde gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma definiert.

⁶⁾ Erfasst bei Patienten mit Zytopenien zur Baseline, als Zeit der Verbesserung und prozentualer Anteil der Patienten mit Verbesserung

⁷⁾ Erhoben zur Screening-Phase, Woche 1-8; Woche 12-24 alle 4 Wochen; ab Woche 36 alle 12 Wochen; bei Behandlungsende.

⁸⁾ Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores zu Woche 24 und Woche 60 (Studienende) im Vergleich zur Baseline, Clinically Meaningful Change: Verbesserung/Verschlechterung ≥ 4 Punkte.

⁹⁾ Erhoben zur Screening-Phase, Woche 1-8; Woche 12-24 alle 4 Wochen; ab Woche 36 alle 12 Wochen; bei Behandlungsende.

¹⁰⁾ Die Kriterien für diesen Endpunkt gehen auf bildgebende und laborparametrische Untersuchungen (vgl. IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma; Cheson et al. 2007) zurück, die keine validen Surrogatparameter darstellen; der Nachweis des Vorliegens eines adäquaten Surrogatparameters wurde durch den pU nicht erbracht.

Abkürzungen: CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); CRi: CR mit unvollständiger Blutbild-Regeneration; FDG: [18F]-fluorordeoxyglucose; Hb: Hämoglobin; IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; IWG: International Working Group; nPR: Nodular Partial Response (nodulares partielles Ansprechen); PD: Progressive Disease (Krankheitsprogression); PET: Positronen-Emissionstomographie; PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); PR: Partial Response (partielles Ansprechen); PRL: Partial Response with Lymphocytosis (partielles Ansprechen mit Lymphozytose);

Die Endpunkte Gesamtansprechen (ORR) und Progressionsfreies Überleben (PFS) sowie die in der Studie PCYC-1102-CA im Studienbericht und Dossier zusätzlich dargestellten Endpunkte Ansprechdauer (DOR) und Zeit bis zum Ansprechen (TTR), beruhen auf den IWCLL 2008-Kriterien sowie auf den IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. Dabei handelt es sich um klinische Merkmale, die mittels bildgebender Verfahren und Labormessungen sowie genetischer Analysen erhoben werden. Diese Merkmale können nicht als patientenrelevant angesehen werden. Sie werden demzufolge in der Dossierbewertung nicht berücksichtigt. Der pU legt keine Studien oder Nachweise einer Validierung

des Surrogats vor. Obwohl der PFS und der ORR – ebenso wie der TTR, DOR auf den nicht patientenrelevanten IWCLL 2008-Kriterien und IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma beruhen, werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten in der Nutzenbewertung berücksichtigt und die Ergebnisse ergänzend und komprimiert dargestellt. Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um den primären Endpunkt der Zulassungsstudie PCYC-1112-CA.

Der sekundäre Endpunkt „Anhaltende hämatologische Verbesserung (Sustained Hematologic Improvement) \geq 56 Tage ohne Bluttransfusion oder Wachstumsfaktoren“ wird vom pU als nicht patientenrelevant betrachtet, weshalb die Ergebnisse nur im Studienbericht dargestellt, aber nicht als Grundlage für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Zudem wurde die einarmige, nicht-randomisierte, offene, multizentrische, Phase-Ib/II-Studie PCYC-1102-CA nicht für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Der vom pU postulierte medizinische Zusatznutzen basiert auf den Ergebnissen der randomisierten Zulassungsstudie PCYC-1112-CA, welche die Patientengruppe umfasst, die einer Zweitlinientherapie bedürfen. Der pU argumentiert, dass die Studie PCYC-1112-CA ebenfalls dafür geeignet sei den Zusatznutzen für Erstlinienpatienten, die der Hochrisikogruppe mit 17 p-Deletion bzw. TP53-Mutation angehören, herzuleiten. Die vom pU angeführte medizinische Rationale ist, dass ein beträchtlicher Teil der Patienten in der Studie PCYC-1112-CA der Hochrisikogruppe 17 p-Deletion bzw. TP53-Mutation angehören (32 %) und diese bereits vorbehandelten Patienten ein schlechteres Risikoprofil aufweisen. Daher sei davon auszugehen, dass die Ergebnisse auch für Erstlinienpatienten in dieser Risikogruppe übertragbar seien.

Von weiteren, hauptsächlich als explorativ definierten Endpunkten, wie Serum Immunglobulin, Pharmakokinetik und andere Laborparameter, werden in Modul 4 des Dossiers vom pU keine Ergebnisse berichtet und nicht zur Einschätzung des Zusatznutzens herangezogen, weil er sie als nicht patientenrelevant einschätzt. Da diese Endpunkte in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant bewertet werden, werden sie auch hierbei nicht weiter berücksichtigt.

Trotz der vom pU angeführten Rationale, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich die Ergebnisse der Studie PCYC-1102-CA dargestellt.

2.7.2 Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Bei der Studie PCYC-1112-CA handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie. Die Zuteilung auf die Behandlungsgruppen erfolgte mithilfe von Interactive Voice Response Systems. Weder die Studienteilnehmer noch die Untersucher (Forschungspersonal) waren während der Studiendurchführung verblindet. Die Randomisierung wurde nach geographischer Region (Nordamerika vs. restliche Welt) vorgenommen. Innerhalb dieser beiden Gruppen erfolgte eine Stratifizierung nach folgenden Faktoren:

- 1) Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der Aufzeichnung IWRS (ja vs. nein) und
- 2) 17 p-Deletion entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein).

Ein IRC bewertete für die primäre Analyse des PFS die auf bildgebenden Verfahren beruhenden Studienendpunkte. Die primäre Analyse erfolgte mit dem Datenschnitt vom 06. November 2013.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie PCYC-1112-CA als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial der Endpunkte in der Studie PCYC-1112-CA

Endpunkt	Verblindung adäquat ¹⁾	ITT adäquat	Ergebnis-gesteuerte Berichterstattung	Sonstige Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Gesamtüberleben (OS)	Nein	Ja	Nein	Ja ³⁾	Unklar
Gesamtansprechen (ORR)	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Verbesserung krankheitsbezogener Symptome	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
Morbidität anhand des PRO-Instruments EQ-5D	Nein	Nein ²⁾	Nein	Nein	Hoch
Lebensqualität anhand des PRO-Instruments FACIT-Fatigue	Nein	Nein ²⁾	Nein	Nein	Hoch
Lebensqualität anhand des PRO-Instruments EORTC-QLQ-C30	Nein	Nein ²⁾	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Gemäß Studienprotokoll waren weder die Studienteilnehmer noch die Prüfärzte verblindet. Ein IRC bewertete verblindet die primäre Wirksamkeitsanalyse (Informationen der Studienbehandlung und Lymphozytenzahl).

²⁾ Die Analysen basieren auf denjenigen Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben. Die Ergebnisdarstellung erfolgte zu Woche 24 und Woche 60 (Studienende) im Vergleich zur Baseline. Die Analyse der Daten wurde nicht adäquat nach dem ITT-Prinzip umgesetzt. Es wurde eine Compliance-Rate definiert: Anzahl der erhaltenen Fragebögen dividiert durch die Anzahl der zu erwartenden Fragebögen der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer. Zudem wurden keine geeigneten Imputationsmethoden verwendet, um die fehlenden Werte adäquat zu ersetzen. Außerdem haben einige Patienten nicht alle Fragen beantwortet, die Größe der jeweiligen Analyse-Population variiert zusätzlich. Die genaue Anzahl der jeweils beantworteten Fragen bzw. Anzahl der fehlenden Werte für den Gruppenvergleich ist nicht nachvollziehbar.

³⁾ Studienteilnehmer, die Ofatumumab erhielten, war ab August 2013 ein Wechsel in den Verum-Arm erlaubt.

Da es sich bei der Studie PCYC-1102-CA um eine nicht-kontrollierte bzw. nicht-vergleichende Studie im Sinne eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe handelt, wurde bei der Bewertung auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit dem Risk of Bias Tool verzichtet. Für diese Studientypen wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt, sondern es wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.1, S. 119 ff oder Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 13).

2.7.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Bewertung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 11 bis 12.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA

Mortalität																
Endpunkt		Gesamtmortalität (sekundärer Endpunkt in Studie PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA)														
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> PCYC-1112-CA Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitraum von Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder deren Überlebensstatus unbekannt ist, zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war. Lost to Follow-up-Studienteilnehmer wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Crossover-Patienten vom Ofatumumab- zum Ibrutinib-Arm wurden zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Ibrutinib-Dosis zensiert. Erhebungszeitpunkte gemäß Studienprotokoll:															
			Treatment-Phase								Follow-Up-Phase					
	Study weeks	Screening-Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 weeks	36 until tx term	Response Evaluations until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment-Phase until PD	Post-disease Progression-Phase
	Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days
Survival status															x	
SAP: Laut SAP war es den Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms erlaubt in den Ibrutinib-Arm zu wechseln. Das Gesamtüberleben wurde bei diesen Crossover-Patienten auf das Datum der ersten Ibrutinib-Dosis zensiert. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in welcher die Zensierung der Crossover-Patienten im Ofatumumab-Arm aufgehoben wurde. PCYC-1102-CA Das Gesamtüberleben war definiert als Zeitspanne zwischen dem Beginn der Therapie bis zum Eintritt des Todes, unabhängig vom Grund des Versterbens. Zensiert wurden nicht verstorbene Studienteilnehmer zum letzten Datum, an dem																

Mortalität	
	<p>noch kein Versterben dokumentiert war.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass die „Gesamtüberlebenszeit in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt gilt. Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten bei Hochrisikopatienten führen zu einer unzureichenden Lebenserwartung [...]. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der besonderen Behandlungssituation der bereits vortherafierten Patienten ist eine derartige Verlängerung des Gesamtüberlebens besonders bemerkenswert.“</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA

Morbidität	
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt in Studie PCYC-1112-CA; sekundärer Endpunkt in Studie PCYC-1102-CA)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>PFS ist definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein <i>Independent Review Committee</i> bzw. durch den Prüfarzt; Definition der Krankheitsprogression gemäß der IWCLL 2008-Kriterien (Hallek, 2008):</p> <p>mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergrößerung von Lymphknoten > 1,5 cm, neu aufgetretene Hepatomegalie oder Splenomegalie • ≥ 50 % Vergrößerung bestehender Lymphknoten (> 1,5 cm längster Durchmesser) oder ≥ 50 % Vergrößerung des Summenprodukts der Durchmesser multipler Lymphknoten • ≥ 50 % Vergrößerung der Leber oder der Milz • ≥ 50 % Vergrößerung der Lymphozytenzahl (und ≥ 5 x 10⁹/l) • neu aufgetretene Zytopenie, die der CLL zugeschrieben werden kann; Progression jeder Zytopenie ist definiert als (falls eine Knochenmarksbiopsie eine Infiltration klonaler CLL-Zellen nachweist): <ul style="list-style-type: none"> ○ Rückgang des Hb-Wertes > 20 g/l oder unter 100 g/l oder ○ Rückgang der Thrombozytenzahl ≥ 50 % oder unter 100 x 10⁹/l • Veränderung zu einer aggressiveren Histologie (z. B. Richter-Syndrom) <p>Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA und für CLL-Patienten der Studie PCYC-1102-CA anhand der IWCLL 2008-Kriterien (Hallek, 1996) beurteilt. Eine Progression der Erkrankung bei SLL-Patienten in der Studie PCYC-1102-CA wurde gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma definiert (Cheson, 2007).</p> <p>Gemäß Studienprotokoll:</p>

Morbidität	
	<p>“Progression-free survival is measured from the time of first study drug administration until the first date that recurrent or progressive disease is objectively documented (taking as reference for progressive disease the smallest measurements recorded since the treatment started). Kaplan-Meier methodology will be used to estimate the event-free curves and corresponding quantiles (including the median).” Refraktär wurde definiert als Therapieversagen oder Progression innerhalb von 12 Monaten nach der Behandlung (posttreatment).</p> <p>Gemäß SAP waren folgende Sensitivitätsanalysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS-Ereignis, wenn vor Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen wurde; • Zensierung von Studienteilnehmern, wenn vor Krankheitsprogression oder Tod eine weitere antineoplastische Therapie begonnen wurde • PFS-Auswertung durch Prüfarzte • Nicht stratifizierte Analyse (Log-Rank-Test, Cox-Modell) <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>„Die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten bei Hochrisikopatienten führen zu einer unzureichenden Lebenserwartung und zu kurzen progressionsfreien Überlebenszeiten. Daher besteht ein großer therapeutischer Bedarf an neuen Therapien in der Behandlung der CLL. Eine Krankheitsprogression wurde für Teilnehmer der Studie PCYC-1112-CA und für CLL-Patienten der Studie PCYC-1102-CA anhand der IWCLL 2008-Kriterien beurteilt (Hallek 2008). Eine Progression der Erkrankung bei SLL-Patienten in der Studie PCYC-1102-CA wurde gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma definiert (Cheson 2007).</p> <p>PFS ist der primäre klinische Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA, dessen Ergebnisse daher aufgrund der Studienmethodik dargestellt werden. [...] Diese validierten und in dieser Indikation etablierten Instrumente bemessen anhand von Laborparametern bzw. klinischen Parametern das klinische Ansprechen auf die zu untersuchende Intervention. Bei dem Ansprechen auf die Therapie und der Krankheitsprogression handelt es sich um wichtige Prognosefaktoren, da aus methodischer Sicht verzerrungsfrei Informationen zu der jeweiligen Intervention abgeleitet werden können und das Ausmaß des Ansprechens wesentlich die Therapieentscheidung des Arztes beeinflusst. Für den Patienten bedeutet das klinische Ansprechen oder eine Progression darüber hinaus eine spürbare Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Lymphknoten, Milz und/ oder Leber, so dass das Ausmaß des Ansprechens für den Patienten mit einer verminderten bzw. vermehrten Krankheitslast einhergeht. Insgesamt ist das Ansprechen somit als patientenrelevant anzusehen (vgl. Nutzenbewertung Decitabin S. 33).“</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definition der weiteren sechs Komponenten des PFS anhand der IWCLL-Kriterien ist durch die Empfehlung einer gültigen, systematisch erstellten Leitlinie belegt (Oscier, 2012).</p> <p>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die eindeutige Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität des PFS ist aufgrund seiner Kombination aus sieben verschiedenen Komponenten mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere nicht möglich.</p> <p>Einschätzungen zur Komponente „Gesamtüberleben“ sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Erhebungszeitpunkte und die Inhalte der Untersuchungen wurden a priori festgelegt. Aus diesem Grund kann bei den Laborparametern von einer sachgerechten Erhebung ausgegangen werden. Dazu gehören das „Ansteigen der absoluten Anzahl zirkulierender Lymphozyten“ und das „Fortschreiten einer Zytopenie“.</p>

Morbidität	<p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes PFS stimmt in den beiden vom pU vorgelegten Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA überein.</p> <p>Zur Argumentation der klinischen Relevanz der einzelnen Komponenten des PFS, zitiert der pU die Studien von Hallek (2008) und Cheson (2007). Bezüglich der Definition des Begriffes „refraktär“ gibt es Abweichungen hinsichtlich der zeitlichen Komponente. Gemäß dem Studienprotokoll des pU wurde „refraktär“ definiert als Therapieversagen oder Progression innerhalb von 12 Monaten nach der Behandlung (posttreatment). Dagegen wurde in der Studie von Hallek (2008) eine zeitliche Komponente von 6 Monaten definiert.</p> <p>Mit der Lymphozytose verbundene Symptome oder Komplikationen können für die Betroffenen relevant sein. Diese werden mit der Frage nach dem Auftreten einer Lymphozytose nicht erfasst. Die vom pU angegebenen Quellen sind nicht geeignet, um den Zusammenhang zwischen Lymphozytose und einzelnen Komplikationen/Symptomen und damit die Patientenrelevanz dieser Komponente nachzuweisen.</p> <p>Mit Lymphknoten- oder Organschwellungen verbundene Symptome (wie Druck, Schmerz) können für die Betroffenen relevant sein. Die vom pU angegebenen Quellen sind aus methodischer Sicht nicht geeignet, um die Validität und Patientenrelevanz dieser Komponenten nachzuweisen.</p> <p>Die Prävalenz und der Verlauf von Transformationen sind anhand verschiedener Quellen belegt. Ein Zusammenhang zwischen Therapie und Transformationen wird in diesen nicht diskutiert. Validität und Patientenrelevanz dieser Komponente bleibt daher unklar.</p> <p>Von Infiltrationen des Knochenmarks wird berichtet. Anämien sind in den Kohorten mehrerer Beobachtungsstudien aufgetreten. Der Zusammenhang zwischen Anämie, Fatigue und Lebensqualität wird dabei eher in Frage gestellt. Infektionen wurden als häufige Komplikationen und Todesursachen beobachtet. Die aufgeführten Belege reichen insgesamt jedoch nicht aus, um die erfasste Zytopenie (durch Laborparameter) als valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte (wie Lebensqualität) zu nutzen.</p>
Endpunkt	<p>Gesamtansprechen (sekundärer Endpunkt in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA)</p>
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p><i>PCYC-1112-CA</i></p> <p>Das Gesamtansprechen (CR, CRi, nPR oder PR) und Gesamtansprechen mit PRL (CR, CRi, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch ein Independent Review Committee bzw. durch den Prüfarzt gemäß der IWCLL 2008-Kriterien (Hallek, 2008):</p> <p>CR: alle der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ • Hb ≥ 11 g/l • absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4000/\mu l$ <p>CRi: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie</p> <p>nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie</p> <p>PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 50 % Rückgang der Lymphozytenzahl von Baseline oder $\leq 4000/\mu l$ • und mindestens eines der folgenden Kriterien

Morbidity																																																																																									
<ul style="list-style-type: none"> ○ ≥50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur Baseline nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten ○ keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten ○ ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von Baseline oder Normalisierung und mindestens eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion <ul style="list-style-type: none"> - neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10⁹/l oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur Baseline - Thrombozyten ≥100 x 10⁹/l oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur Baseline - Hb ≥ 11 g/l oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur Baseline <p>PRL: Lymphozytose nachweisbar, Lymphknoten und Leber oder Milz waren zur Baseline auswertbar</p> <p>mindestens eines der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥50 % Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur Baseline nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um ≥ 50 % des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten - keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten - ≥ 50 % Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von Baseline oder Normalisierung und mindestens eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion <ul style="list-style-type: none"> ○ neutrophile Granulozyten ≥ 1,5 x 10⁹/l oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur Baseline ○ Thrombozyten ≥100 x 10⁹/l oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur Baseline ○ Hb ≥ 11 g/l oder ≥ 50 % Verbesserung im Vergleich zur Baseline <p>Erhebungszeitpunkte gemäß Studienprotokoll:</p>																																																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="10">Treatment-Phase</th> <th colspan="2">Follow-Up-Phase</th> </tr> <tr> <th>Study weeks</th> <th>Screening Phase</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>12-24 weeks</th> <th>36 until tx term</th> <th>Response Evaluations</th> <th>End-of-Treatment visit</th> <th>Post-treatment Phase</th> <th>Post-disease Progression Phase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>q4 weeks</td> <td>q12 weeks</td> <td>until PD</td> <td>30 days after last dose of study drug</td> <td>q12 weeks until PD</td> <td>q12 weeks</td> </tr> <tr> <td>Study window</td> <td>-28 days</td> <td colspan="10">± 3 days</td> <td>± 7 days</td> <td>± 3 days</td> <td>± 7 days</td> <td>± 7 days</td> </tr> <tr> <td>Overall response evaluation</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>x</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>														Treatment-Phase										Follow-Up-Phase		Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 weeks	36 until tx term	Response Evaluations	End-of-Treatment visit	Post-treatment Phase	Post-disease Progression Phase											q4 weeks	q12 weeks	until PD	30 days after last dose of study drug	q12 weeks until PD	q12 weeks	Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days	Overall response evaluation												x			
		Treatment-Phase										Follow-Up-Phase																																																																													
Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 weeks	36 until tx term	Response Evaluations	End-of-Treatment visit	Post-treatment Phase	Post-disease Progression Phase																																																																										
										q4 weeks	q12 weeks	until PD	30 days after last dose of study drug	q12 weeks until PD	q12 weeks																																																																										
Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days																																																																										
Overall response evaluation												x																																																																													
<p>PCYC-1102-CA</p> <p>Das Gesamtansprechen ist definiert als komplettes Ansprechen (CR), CR mit unvollständiger Blutbild-Regeneration (Cri), partielles Ansprechen (PR) oder nodal-PR (nPR), und Gesamtansprechen mit PRL (CR, Cri, nPR, PR oder PRL) beurteilt durch den Prüfarzt; Definition der Response für CLL gemäß der IWCLL 2008-Kriterien (Hallek, 2008) und für SLL gemäß der IWG Revised Response Criteria for</p>																																																																																									

Morbidität	
	<p>Malignant Lymphoma (Cheson, 2007):</p> <p><u>CLL:</u></p> <p>CR: alle der folgenden Kriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine signifikante Lymphadenopathie (> 1,5 cm) • keine Hepatosplenomegalie • keine konstitutionellen Symptome • neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ • Hb-Wert $\geq 11 \text{ g/l}$ • absolute Anzahl Leukozyten $\leq 4000/\mu\text{l}$ <p>Cri: Kriterien der CR, mit persistierender Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie</p> <p>nPR: Kriterien der CR, Anwesenheit B-Lymphoider Knoten in Knochenmarksbiopsie</p> <p>PR:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 50 \%$ Rückgang der Lymphozytenzahl von Baseline oder $\leq 4.000/\mu\text{L}$ • und mindestens eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ○ $\geq 50 \%$ Rückgang des Summenprodukts von bis zu 6 Lymphknoten; falls zur Baseline nur 1 Lymphknoten messbar, Rückgang um $\geq 50 \%$ des längsten Durchmessers und keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten ○ keine Vergrößerung weiterer Lymphknoten ○ $\geq 50 \%$ Rückgang der Vergrößerung der Leber oder der Milz von Baseline oder Normalisierung und mindestens eines der folgenden Kriterien, unabhängig der Gabe von Wachstumsfaktoren oder Transfusion <ul style="list-style-type: none"> - neutrophile Granulozyten $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur Baseline - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur Baseline - Hb-Wert $\geq 11 \text{ g/l}$ oder $\geq 50 \%$ Verbesserung im Vergleich zur Baseline <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>„Das Ansprechen wird in der Studie PCYC-1112 nach den IWCLL 2008-Kriterien (Hallek 2008) und für SLL in der Studie PCYC-1102-CA gemäß der IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma erhoben (Cheson 2007).“</p> <p>Ausführliche Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben siehe Endpunkt PFS.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar und sachgerecht. Sie basiert auf international anerkannten aktuellen Kriterien für die Einschätzung des Ansprechens.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Der pU weist darauf hin, dass das Ansprechen ein therapeutisch relevanter Endpunkt sei, der bei dem eingesetzten Instrument auch validiert sei. Die Publikation von Cheson et al. (2007) weist jedoch auf verschiedene Voraussetzungen und Grenzen der Aussagekraft insbesondere der PET-basierten und Knochenmark-Untersuchungen hin. Letztlich stellen die Response-Kriterien der internationalen Arbeitsgruppe eine Konvention dar, deren Validität als zusammengesetztes Instrument (verschiedene Untersuchungsmethoden, verschiedene Organsysteme) nicht durch adäquate, vom pU vorgelegte Studien belegt ist.</p> <p>Patientenrelevanz liegt weder für das komplette noch für das partielle Ansprechen, definiert durch die IWG Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, vor. Bei diesen Kriterien handelt es sich um auf bildgebende Verfahren und Biopsien beruhende Erhebungen von Größenmaßen und Laborparametern / Biomarkern.</p>

Morbidität																																																																		
	Diese sind durch den Patienten überwiegend nicht selbst spürbar. Zusammenhänge zwischen ihnen und den vom Patienten wahrnehmbaren Merkmalen (z. B. Lebensjahre, Symptomatik, Lebensqualität, Einschränkungen in den Verrichtungen des täglichen Lebens) i. S. einer Surrogat-Validierung wurden nicht nachgewiesen.																																																																	
Endpunkt	Verbesserung krankheitsbezogener Symptome (explorativer Endpunkt in Studie PCYC-1112-CA)																																																																	
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Krankheitsbezogene Symptome: Erhebung der krankheitsbezogenen Symptome durch den Prüfarzt zum Screening-Zeitpunkt und regelmäßig im Verlauf der Therapie anhand eines CRF und Klassifizierung nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.0) und Kodierung gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 16.1.</p> <p>Übersicht der krankheitsbezogenen Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Nachtschweiß • Fieber • Gewichtsverlust • abdominale Schmerzen/abdominales Unwohlsein • Anorexie <p>Gemäß Studienprotokoll: Es wurden Allgemeinsymptome in der Patientenakte dokumentiert und Maßnahmen definiert für gegebenenfalls eines oder mehrerer der folgenden krankheitsbezogenen Anzeichen oder Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unbeabsichtigter Gewichtsverlust $\geq 10\%$ innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening • Fieber höher als 100,5° F oder 38,0° C für 2 oder mehr Wochen vor Screening ohne Anzeichen einer Infektion • Nachtschweiß länger als 1 Monat vor dem Screening ohne Evidenz für das Vorhandensein einer Infektion <p>Erhebungszeitpunkte gemäß Studienprotokoll:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="11">Treatment Phase</th> <th colspan="2">Follow-Up-Phase</th> </tr> <tr> <th>Study weeks</th> <th>Screening Phase</th> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th><th>8</th> <th>12-24 q4 weeks</th> <th>36 until tx term q12 weeks</th> <th>Response Evaluations q12 weeks until PD</th> <th>End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug</th> <th>Post-treatment Phase q12 weeks until PD</th> <th>Post-disease Progression Phase q12 weeks</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study window</td> <td>-28 days</td> <td colspan="11">± 3 days</td> <td>± 7 days</td> <td>± 3 days</td> <td>± 7 days</td> <td>± 7 days</td> </tr> <tr> <td>Disease-related symptoms</td> <td></td> <td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>x</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td><td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Krankheitsbezogenen Symptome wie Müdigkeit, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, und Symptome einer Splenomegalie (Bauchschmerzen / Beschwerden) werden beurteilt und in den Patientenakten aufgenommen.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU argumentiert, „dass die krankheitsbezogenen Symptome Fatigue, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Fieber und Anorexie per se als patientenrelevant</p>			Treatment Phase											Follow-Up-Phase		Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 weeks	36 until tx term q12 weeks	Response Evaluations q12 weeks until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment Phase q12 weeks until PD	Post-disease Progression Phase q12 weeks	Study window	-28 days	± 3 days											± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days	Disease-related symptoms		x			x					x	x	x		x	x	
		Treatment Phase											Follow-Up-Phase																																																					
Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 weeks	36 until tx term q12 weeks	Response Evaluations q12 weeks until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment Phase q12 weeks until PD	Post-disease Progression Phase q12 weeks																																																			
Study window	-28 days	± 3 days											± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days																																																		
Disease-related symptoms		x			x					x	x	x		x	x																																																			

Morbidität																																
	betrachtet werden können. CLL kann aufgrund der krankheitsbedingten Symptome erhebliche negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten haben. Es hat sich gezeigt, dass das Wohlbefinden von CLL-Patienten signifikant schlechter als bei der Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit anderen Krebserkrankungen ist ($p=0,001$) (Shanafelt, 2007).“																															
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die a priori festgelegten Erhebungszeitpunkte und die im Studienprotokoll festgelegten Anzeichen der krankheitsbezogenen Symptome sprechen für eine sachgerechte Erhebung des Endpunktes. Die Definition erscheint plausibel.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Bei der vom pU vorgelegten Studie von Shanafelt (2007) handelt es sich um einen internationalen Survey an 1482 CLL-Patienten, in welchem unter Verwendung standardisierter Erhebungsinstrumente eine Beurteilung der Fatigue und der Lebensqualität in dieser Patientengruppe vorgenommen wurde. In der Studie konnte gezeigt werden, dass das emotionale Wohlbefinden von CLL-Patienten signifikant schlechter ist als bei der Allgemeinbevölkerung ($p<0,001$) oder Patienten mit anderen Krebserkrankungen ($p<0,001$).</p>																															
Endpunkt																																
	Patient Reported Outcomes (PRO) erhoben mittels EQ-5D-5L (tertiärer Endpunkt in Studie PCYC-1112-CA)																															
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • visuelle Analogskala (VAS) • Berechnung eines Utility Index Scores mit deutschen Populationsgewichten auf Basis folgender 5 Dimensionen <ul style="list-style-type: none"> ○ Mobilität ○ Selbstversorgung ○ allgemeine Tätigkeiten ○ Schmerz ○ Angst <p>Minimal Clinically Important Differences (MCID): EQ-5D-5L: Verbesserung/Verschlechterung \geq sieben Punkte zu jedem <i>post-Baseline</i> Assessment</p> <p>Angaben gemäß SAP: “The EQ-5D is a 5-item questionnaire and a “thermometer” visual analogue scale ranging from 0 (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). The scores for the 5 separate questions are categorical and should not be analyzed as ordinal numbers. However, the scores for the 5 categorical dimensions will be used to compute a single utility score ranging from zero (0.0) to 1 (1.0) representing the general health status of the individual. The United Kingdom weights will be used to generate patient utilities from the 5 dimensions of the EQ-5D in this study”.</p> <p>Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 4 Wochen bis Woche 24; anschließend alle 12 Wochen bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung</p> <p>Erhebungszeitpunkte gemäß Studienprotokoll:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="11">Treatment Phase</th> <th colspan="2">Follow-Up-Phase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Study weeks</td> <td style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Screening Phase</td> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td> <td>12-24 q4 week</td> <td>36 until tx term q12</td> <td>Response Evaluations</td> <td>End-of-Treatment visit 30 days</td> <td>Post-treatment Phase</td> <td>Post-disease Progression</td> </tr> </tbody> </table>			Treatment Phase											Follow-Up-Phase		Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 week	36 until tx term q12	Response Evaluations	End-of-Treatment visit 30 days	Post-treatment Phase	Post-disease Progression
		Treatment Phase											Follow-Up-Phase																			
Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 week	36 until tx term q12	Response Evaluations	End-of-Treatment visit 30 days	Post-treatment Phase	Post-disease Progression																	

Morbidity														
Study window	-28 days													
PRO assessments	x													
<p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU führt aus, dass der „EQ-5D-5L als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt sei (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Wirkstoff: Ivacaftor). Somit sei der EQ-5D-5L ein verlässliches Messinstrument. Die EQ-5D-5L-VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (Hurst 1997). Eine Veränderung des EQ-5D-Indexwertes, wie auch der visuellen Analogskala (VAS) von 6 % - 8 % (MW ~ 7 %), wird indikationsübergreifend als minimale klinisch relevante Veränderung betrachtet (Pickard 2005).“</p>														
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, valider, generischer Gesundheitsfragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig) ausdrückt. Der Gesundheitszustand wird in fünf Dimensionen beschrieben: Beweglichkeit und Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit), Schmerzen und körperliche Beschwerden, Angst und Niedergeschlagenheit. Der EQ-5D-Fragebogen gehört zu den Single-Index-Instrumenten, wobei nicht für jede Lebensqualitäts-Domäne ein Einzelwert bestimmt wird, sondern die 5 Fragen mittels standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet werden. In den Studien wurde der EQ-5D 5L (Version 2.0) genutzt, bei dem die Antworten auf einer 5-Punkte-Likert-Skala erfasst werden. In der Studie PCYC-1112-CA wird die Version 2.0 (English version for the UK) des EQ-5D-5L verwendet. Der Fragebogen umfasst zwei Teile. Im ersten Teil füllen die Patienten einen Fragebogen aus, in dem das psychologische Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit operationalisiert wird. Die Gesundheitszustände werden derzeit in „repräsentativen Bevölkerungsstichproben“ nach dem VAS oder dem Time-trade-off-Ansatz präferenzbasiert bewertet und in einen Lebensqualitätsindex zwischen 0 und 1 transformiert (wobei 0 mit 1 bewertet wird) (Van Hout, 2012). Im zweiten Teil des Fragebogens schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand mittels VAS zwischen 0 und 1. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands unabhängig von den Antworten auf den fünf Domänen des Fragebogens. <u>Validität und Patientenrelevanz:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der</p>													

Morbidität	
	<p>Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die patientenindividuelle VAS-Einschätzung und der bevölkerungsbasierte Lebensqualitätsindex können zu unterschiedlichen Lebensqualitätsbewertungen führen. Die Bestimmung der Präferenzen in der Bevölkerungsstichprobe verlangt von den Studienteilnehmern einen komplexen kognitiven Bewertungsprozess unter Unsicherheit über einen theoretischen Gesundheitszustand. Die Präferenzen basieren auf bestimmten Annahmen, wie z. B. dass der Gesundheitszustand über eine definierte Zeitperiode besteht, was bei den Selbsteinschätzungen durch die Patienten über VAS nicht gefordert wird. Zudem können die Präferenzen über unterschiedliche Bewertungsansätze abgeleitet werden (wie bspw. Standard Gamble, Time-trade-off oder Rating Scale). Schließlich unterscheidet sich die Selbsteinschätzung der Gesundheit durch Patienten i. A. von der Fremdeinschätzung durch eine Bevölkerungsstichprobe, was sich durch Anpassungsstrategien an die Gesundheitseinschränkungen begründen lässt.</p> <p><u>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID:</u></p> <p>Der pU gibt eine Verbesserung/Verschlechterung \geq sieben Punkte zu jedem post-Baseline Assessment an und belegt dies mit zwei Studien (Walter, 2005 und Pickard, 2007). In der Studie von Walter (2005) wurde auf Basis einer Sekundäranalyse von 8 longitudinalen Studien mit 11 verschiedenen Patientengruppen, u. a. COPD-Patienten, Patienten mit früher Rheumatoider Arthritis und Patienten mit Rückenschmerzen, eine mittlere MID von 0,074 (Spannweite -0,011-0,140) für den EQ-5D berechnet. In einer weiteren vom pU vorgelegten Studie von Pickard (2007) wurde die MID sowohl in einem ankerbasierten als auch einem verteilungsbasierten Verfahren beurteilt. Die Beurteilung beruht auf einer retrospektiven Analyse von Krebspatienten (Querschnittsdaten). Die untersuchte Population bestand aus Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen unterschiedlichster Lokalisation, u. a. Blase, Gehirn, Brust, Dickdarm/Mastdarm, Kopf/Hals, Leber/Pankreas, Niere, Lunge, Lymphom, Eierstock und Prostata. Insgesamt wurden 534 Krebspatienten und 50 Lungenkrebspatienten eingeschlossen. Der prozentuale Anteil der Patienten, die an CLL erkrankt waren, wurde in der Studie nicht berichtet. Für die VAS wurde eine MID von 8 bis 12 berechnet. Es ist darauf hinzuweisen, dass in beiden vom pU vorgelegten Studien die Berechnung bzw. Herleitung der MID nicht an CLL-Patienten gezeigt worden ist und somit eine Übertragung der klinischen Relevanzschwelle zu hinterfragen ist. Außerdem ist unklar, ob die MID auch für den EQ-5D-5L gilt (in der Studie Van Hout et al. (2012) wurden nur die EQ-5D-3L-Gesundheitszustände bewertet).</p>

Abkürzungen: CR: *Complete Response* (komplettes Ansprechen); Hb: Hämoglobin; IWCLL: *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia*; nPR: *Nodular Partial Response* (nodulares partielles Ansprechen); PFS: *Progressionfree Survival* (Progressionsfreies Überleben); PR: *Partial Response* (partielles Ansprechen); PRL: *Partial Response with Lymphocytosis* (partielles Ansprechen mit Lymphozytose)

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA

Lebensqualität	
Endpunkt	Patient Reported Outcomes (PRO) erhoben mittels FACIT-Fatigue (sekundärer Endpunkt in Studie PCYC-1112-CA)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der FACIT-Fatigue-Fragebogen ist ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität. Er ist validiert und sensitiv für die Veränderung der Fatigue bei Krebspatienten.</p> <p>13 Items zur Erhebung von</p>

Lebensqualität																																																																											
<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit • Schwäche und Schwierigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten aufgrund von Fatigue <p>Minimal Clinically Important Differences (MCID): FACIT-Fatigue: Verbesserung/Verschlechterung \geq vier Punkte zu jedem post-Baseline Assessment</p> <p>Erhebungszeitpunkte gemäß Studienprotokoll:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="10">Treatment-Phase</th> <th colspan="2">Follow-Up-Phase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study weeks</td> <td>Screening-Phase</td> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td> <td>12-24 q4 weeks</td> <td>36 until tx term q12 weeks</td> <td>Response Evaluations q12 weeks until PD</td> <td>End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug</td> <td>Post-treatment Phase q12 weeks until PD</td> <td>Post-disease Progression Phase q12 weeks</td> </tr> <tr> <td>Study window</td> <td>-28 days</td> <td colspan="10">± 3 days</td> <td>± 7 days</td> <td>± 3 days</td> <td>± 7 days</td> <td>± 7 days</td> </tr> <tr> <td>PRO-assessments</td> <td>x</td> <td></td><td></td><td></td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Erhebung zur Baseline, alle 4 Wochen bis Woche 24; anschließend alle 12 Wochen bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU führt aus, dass der FACIT-Fatigue-Fragebogen ein standardisiertes und gebräuchliches Instrument zur Beurteilung der Fatigue-bezogenen Lebensqualität sei. Er sei validiert und sensitiv für die Veränderung der Fatigue bei Krebspatienten.</p> <p>Als Schwellenwert für die minimale Veränderung im FACIT-Fatigue-Score, die einen klinisch relevanten Effekt anzeigt (MCID), wurde eine Veränderung um mindestens vier Punkte herangezogen.</p>																Treatment-Phase										Follow-Up-Phase		Study weeks	Screening-Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 weeks	36 until tx term q12 weeks	Response Evaluations q12 weeks until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment Phase q12 weeks until PD	Post-disease Progression Phase q12 weeks	Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days	PRO-assessments	x				x					x	x		x	x	
		Treatment-Phase										Follow-Up-Phase																																																															
Study weeks	Screening-Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 weeks	36 until tx term q12 weeks	Response Evaluations q12 weeks until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment Phase q12 weeks until PD	Post-disease Progression Phase q12 weeks																																																												
Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days																																																												
PRO-assessments	x				x					x	x		x	x																																																													
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz		<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT-) Fragebogens. In der Studie PCYC-1112-CA wird die Version 4.0 des FACIT-Fatigue verwendet.</p> <p>Die Skala umfasst 13 Items, in welchen der individuelle Level von Fatigue während der üblichen Tagesaktivitäten in der vergangenen Woche gemessen wird.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) I feel fatigued 2) I feel weak all over 3) I feel listless ("washed out") 4) I feel tired 5) I have trouble starting things because I am tired 6) I have trouble finishing things because I am tired 7) I have energy 8) I am able to do my usual activities 9) I need to sleep during the day 10) I am too tired to eat 11) I need help doing my usual activities 12) I am frustrated by being too tired to do the things I want to do 13) I have to limit my social activity because I am tired <p>Die Fragen werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (4 = überhaupt nicht müde, 0 = sehr müde) gemessen. Der schlechtmöglichste Wert des Fragebogens liegt bei</p>																																																																									

Lebensqualität																																																																										
<p>65 und der bestmögliche bei 0 Punkten. Die FACIT-Fatigue-Skala ist eine von vielen verschiedenen FACIT-Skalen.</p> <p>Der generische Kern des FACIT-Fragebogens besteht aus den Domänen physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB). In der Studie MCD2001 wurde nur der Fatigue-spezifische Teil des Fragebogens, nicht aber der generische Teil verwendet.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Fatigue war in der Studie PCYC-1112-CA das von allen Patienten am häufigsten genannte Symptom. Im FACIT-F-Fragebogen wird es als einziges Symptom adressiert. Darüber hinaus wird es neben anderen Symptomen auch im MCD-Gesamtsymptomatikwert, im MCD-SS und im SF-36-PCS erfasst.</p> <p>In einer vom pU vorgelegten Studie wurde mittels ankerbasierten und verteilungsbasierten Verfahren eine MID von 3 Punkten für die FACIT-F-Skala an insgesamt 131 Patienten mit Chemotherapie-induzierter Fatigue validiert (Cella et al., 2002). Für den FACIT-F liegen verschiedene Validierungsstudien vor, z. B. für Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, rheumatoider Arthritis oder entzündlichen Darmerkrankungen (Signorovitch et al., 2011; Cella et al., 2002; Tinsley et al., 2011).</p> <p>Der Endpunkt wird in der Endpunktkategorie Lebensqualität abgebildet und kann als patientenrelevant angesehen werden. Da es sich bei Fatigue um das häufigste Symptom bei Patienten mit CLL handelt, ist die spezielle Betrachtung dieses Symptoms für die Patientenpopulation adäquat.</p>																																																																										
<p>Endpunkt Patient Reported Outcomes (PRO) erhoben mittels EORTC-QLQ-C30 (explorativer Endpunkt in Studie PCYC-1112-CA)</p>																																																																										
<p>Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU</p> <p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Generischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten, bestehend aus 30 Fragen, aufgeteilt auf</p> <ul style="list-style-type: none"> • fünf funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • eine globale Skala (allgemeiner Gesundheitszustand) • drei Multi-Item-Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • sechs Single-Item-Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) <p>Minimal Clinically Important Differences (MCID): EORTC-QLQ-C30: Verbesserung/Verschlechterung \geq zehn Punkte zu jedem post-Baseline Assessment</p> <p>Erhebung zur <i>Baseline</i>, alle 4 Wochen bis Woche 24; anschließend alle 12 Wochen bis Krankheitsprogression und bei Ende der Behandlung</p> <p>Erhebungszeitpunkte gemäß Studienprotokoll:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="10">Treatment-Phase</th> <th colspan="2">Follow-Up-Phase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study weeks</td> <td>Screening Phase</td> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td> <td>12-24 q4 weeks</td> <td>36 until tx term q12 weeks</td> <td>Response Evaluations q12 weeks until PD</td> <td>End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug</td> <td>Post-treatment Phase q12 weeks until PD</td> <td>Post-disease Progression Phase q12 weeks</td> </tr> <tr> <td>Study window</td> <td>-28 days</td> <td colspan="10">± 3 days</td> <td>± 7 days</td> <td>± 3 days</td> <td>± 7 days</td> <td>± 7 days</td> </tr> <tr> <td>PRO</td> <td>x</td> <td></td><td></td><td></td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td>x</td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> <td>x</td> <td>x</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>															Treatment-Phase										Follow-Up-Phase		Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 weeks	36 until tx term q12 weeks	Response Evaluations q12 weeks until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment Phase q12 weeks until PD	Post-disease Progression Phase q12 weeks	Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days	PRO	x				x				x	x	x		x	x	
		Treatment-Phase										Follow-Up-Phase																																																														
Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 weeks	36 until tx term q12 weeks	Response Evaluations q12 weeks until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment Phase q12 weeks until PD	Post-disease Progression Phase q12 weeks																																																											
Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days																																																											
PRO	x				x				x	x	x		x	x																																																												

Lebensqualität													
	asse												
	ssm												
	ents												
	<p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass „in der zugrundeliegenden Validierungsstudie des EORTC-QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet wurde (Groenvold 1997). Die mediane Übereinstimmung über alle Items sowie das mediane kappa betrug 0,85. Kappa ist ein Koeffizient mit dem die Übereinstimmung nominaler Skalen gemessen werden kann (Cohen 1960). Ein Wert von 1 stellt eine vollkommene Korrelation dar, ein Wert von 0, dass keine höhere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann und ein Wert von kleiner 0 bis -1, dass eine geringere Korrelation vorliegt, als per Zufall erwartet werden kann (Groenvold 1997). Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als hoch einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC-QLQ-C30 (Groenvold 1997). Die Test-Retest-Reliabilität des EORTC-QLQ-C30 wurde in einer norwegischen Studie nachgewiesen (Hjermstad 1995).“</p>												
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Bei dem EORTC-QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität speziell für Krebspatienten. In der Studie PCYC-1112-CA wird Version 3.0 des EORTC-QLQ-C30 verwendet.</p> <p>Der EORTC-QLQ-C30 beinhaltet fünf Funktionskalen (körperliche, rollenspezifische, emotionale, kognitive und soziale Funktionsfähigkeit), drei symptomorientierte Skalen (Erschöpfung, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), und eine Skala für den globalen Gesundheitszustand. Darüber hinaus beinhaltet er sechs weitere Einzelbegriffe (Dyspnoe, Schlafstörung, Appetitmangel, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die Patienten beantworten diese Fragen, indem sie auf einer 4-stufigen Nominalskala (von „trifft überhaupt nicht zu“ bis „trifft sehr zu“) das für sie jeweils Zutreffende ankreuzen.</p> <p>Den Fragen zum globalen Gesundheitszustand liegt eine 7-stufige lineare Analogskala zugrunde, die von „sehr schlecht“ bis zu „ausgezeichnet“ reicht. Das Ergebnis zeigt sich in Form einer Anordnung von 15 Subskalen, die aus 5 Funktionskalen, 9 Symptomskalen und einer Skala für den globalen Gesundheitszustand besteht. Die Ergebnisse aller Skalen und Einzelbegriffe werden nach den Richtlinien der EORTC logarithmiert und erstrecken sich in einem Wertebereich von 0 bis 100. Höhere Werte in der Funktionsskala entsprechen einem besseren oder gesünderem Funktionsniveau. Ebenso verhält es sich beim globalen Gesundheitszustand, bei dem ebenfalls eine hohe Punktzahl eine hohe Lebensqualität widerspiegelt. Im Gegensatz dazu zeigen hohe Werte in der Symptomskala und den Einzelbegriffen eine starke Symptombelastung, und demnach eine schlechtere Lebensqualität (Aaronson, 1993).</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“.</p> <p>Laut der vom pU vorgelegten Studie von Aaronson et al. (1993) wird die Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30 adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen dargestellt. In der vom pU eingereichten Validierungsstudie von Groenvold (1997) wurde die Fragestellung untersucht, ob die einzelnen Items des Fragebogens von Patienten und Forschungspersonal in gleicher Weise interpretiert werden. Insgesamt wurden 95 Patienten untersucht, die an Krebs erkrankt waren.</p>												

Lebensqualität	
	<p>Es zeigte sich bei fast allen Items eine Übereinstimmung in der Interpretation der Items zwischen Studiendurchführenden und Patienten (Median von kappa = 0,85, Spanne = 0,49-1,0). Kritisch anzumerken ist allerdings, dass die vom pU vorgelegte Validierungsstudie nicht speziell für Patienten mit CLL validiert wurde und ausschließlich Patienten mit Brustkrebs und gynäkologischen Krebserkrankungen einschloss. Die vom pU vorgelegte norwegische Validierungsstudie von Hjermland (1995) untersuchte die Test-Retest-Reliabilität des EORTC-QLQ-C30 an Krebspatienten. Die Test-Retest-Reliabilität wurde anhand des Pearson Korrelationskoeffizienten gemessen und war für alle Funktionsskalen hoch (kognitive Funktion und Rollenfunktion = 0,82; körperliche Funktion = 0,91). Ebenfalls kritisch anzumerken ist die Zusammensetzung der Patientenpopulation, die lediglich zu 9 % aus Patienten bestand, die an einem malignen Lymphom erkrankt waren.</p> <p><u>Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes / MID:</u></p> <p>Der pU gibt an, dass für diesen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität eine Gruppendifferenz von mindestens 10 Punkten notwendig ist, um eine klinisch relevante Änderung festzustellen (Herstellerdossier, Modul 4, S. 96). Dieser Schwellenwert ergibt sich aus einer methodisch adäquaten Studie von Osoba et al. (1998). In der vom pU vorgelegten Studie wurde eine Veränderung der Lebensqualität um > 10 Punkte in den Subskalen des QLQ-C30 von den betroffenen Krebspatienten als spürbare Verbesserung der Lebensqualität eingestuft. Es fand also eine Korrelation auf patientenindividueller Ebene statt. In der Studie PCYC-1112-CA wurde ebenfalls ein Gruppenunterschied von > 10 Punkten im Studienverlauf als klinisch relevant betrachtet, was mit den Daten von Osoba et al. in Einklang zu bringen ist. Es ist jedoch zu erwähnen, dass bei der Interpretation der Relevanzschwelle in der Studie von Osoba et al. der Zusammenhang nicht an CLL-Patienten gezeigt worden ist, sondern die Beobachtung auf Brustkrebspatientinnen beruht. Das vom pU beanspruchte Relevanzkriterium muss folglich in der angewendeten Form als fraglich angesehen werden.</p>

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Unerwünschte Ereignisse in den Studien PCYC-1112-CA und PCYC-1102-CA

Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Alle Sicherheitsanalysen wurden mit Daten der Safety-Population durchgeführt. In die Safety-Population wurden alle Patienten aufgenommen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte durch den Prüfarzt nach den NCI CTCAE-Kriterien (Version 4.0) und Kodierung gemäß MedDRA (Version 16.1).</p> <p>Übersicht über unerwünschte Ereignisse (UE):</p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliches UE • jegliches SUE • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • jegliches UE ≥ CTC-Grad 3 <p>UE ≥ CTC-Grad 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie • Pneumonie • Thrombozytopenie • Anämie

Unerwünschte Ereignisse																																																																										
<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie <p>UE von besonderem Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Blutung • intrakranielle Blutung <p>Erhebungszeitpunkte gemäß Studienprotokoll:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="10">Treatment-Phase</th> <th colspan="2">Follow-Up-Phase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">Study weeks</td> <td style="text-align: center;">Screening Phase</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> <td style="text-align: center;">5</td> <td style="text-align: center;">6</td> <td style="text-align: center;">7</td> <td style="text-align: center;">8</td> <td style="text-align: center;">12-24 q4 weeks</td> <td style="text-align: center;">36 until tx term q12 weeks</td> <td style="text-align: center;">Response Evaluations q12 weeks until PD</td> <td style="text-align: center;">End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug</td> <td style="text-align: center;">Post-treatment Phase q12 weeks until PD</td> <td style="text-align: center;">Post-disease Progression Phase q12 weeks</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Study window</td> <td style="text-align: center;">-28 days</td> <td colspan="10" style="text-align: center;">± 3 days</td> <td style="text-align: center;">± 7 days</td> <td style="text-align: center;">± 3 days</td> <td style="text-align: center;">± 7 days</td> <td style="text-align: center;">± 7 days</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Adverse events</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td style="text-align: center;">x</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>															Treatment-Phase										Follow-Up-Phase		Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 weeks	36 until tx term q12 weeks	Response Evaluations q12 weeks until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment Phase q12 weeks until PD	Post-disease Progression Phase q12 weeks	Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days	Adverse events	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
		Treatment-Phase										Follow-Up-Phase																																																														
Study weeks	Screening Phase	1	2	3	4	5	6	7	8	12-24 q4 weeks	36 until tx term q12 weeks	Response Evaluations q12 weeks until PD	End-of-Treatment visit 30 days after last dose of study drug	Post-treatment Phase q12 weeks until PD	Post-disease Progression Phase q12 weeks																																																											
Study window	-28 days	± 3 days										± 7 days	± 3 days	± 7 days	± 7 days																																																											
Adverse events	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x																																																													
<p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>„Die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden nach den NCI CTCAE-Kriterien (PCYC-1112-CA: Version 4.0; PCYC-1102-CA: Version 4.03) und somit gemäß internationaler Standards erfasst und sind validiert. [...] Das Auftreten unerwünschter Ereignisse kann zu einer Veränderung der ursprünglich gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zudem können unerwünschte Ereignisse die Compliance vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Allgemeinen, aber auch speziell im Hinblick auf Arzneimittel zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden, während mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und einer Progredienz der Grunderkrankungen auftreten können.“</p>																																																																										
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist nachvollziehbar. Von den im Dossier dargestellten Effektschätzern wurden die RR sowie die RD für die Nutzenbewertung übernommen.</p> <p><u>Validität und Patientenrelevanz:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p>																																																																									

2.7.4 Statistische Methoden

Fallzahlberechnung der Studie PCYC-1112-CA

Diese Studie wurde gemäß den Angaben des Originalstudienprotokolls für die Beurteilung des primären Endpunkts (PFS) gepowert. Demnach wurde der primäre Endpunkt genutzt, um die Fallzahl sowie die Gesamtdauer der Studie festzulegen. Geplant wurde eine Aufnahme von 350 Studienteilnehmern. In einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 wurden die Studienteilnehmer auf beide Behandlungs-Arme verteilt. Die Schätzung erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven. Es waren 176 Ereignisse notwendig, um ein HR von 0,60 zwischen den Studienarmen mit einer Power von 90 % und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nachzuweisen.

Gemäß dem Studienprotokoll war eine Zwischenanalyse (Überlegenheit und Futility) für den primären Endpunkt nach 50 % der geplanten Ereignisse (n=117) vorgesehen. Zudem wurde die Möglichkeit eines Studienabbruchs bei Überschreiten des O'Brien-Fleming-Grenzwertes für Überlegenheit (p-Wert < 0,018) oder Unterlegenheit (p-Wert \geq 0,052) erwogen.

Auswertungspopulationen

Für die Endpunktauswertungen wurden folgende Auswertungspopulationen verwendet:

- **Intention-to-Treat (ITT)-Population:** Die ITT-Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden. Die in der Nutzenbewertung berücksichtigten Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der ITT-Population ausgewertet.
- **Per-Protokoll-Population*:** Die Per-Protokoll-Population umfasst alle Patienten der ITT-Population, mit Ausnahme von
 - Patienten, die eine Compliance < 75 % in der Studienbehandlung aufweisen
 - Protokollverletzungen der Ein- und Ausschlusskriterien, welche möglicherweise die Interpretation der Wirksamkeit beeinflussen
 - Inkorrekt Behandlung
- **Safety-Population:** Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosierung einer Studienmedikation erhielten. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse wird mit der Safety-Population durchgeführt.

*Eine wesentliche Änderung des statischen Analyseplans vom 03. Dezember 2013 beinhaltete, dass keine Per-Protokoll-Population bestimmt wurde und demzufolge keine Per-Protokoll-Analyse durchgeführt wurde.

Methoden zur Analyse der Endpunkte

Die Auswertung des primären Endpunkts PFS erfolgte anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Für einen Vergleich der beiden Behandlungs-Arme wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test berechnet. Zusätzlich wurden unterstützende Analysen durch einen nicht stratifizierten Log-Rank-Test und ein Cox-Regressionsmodell durchgeführt. Der sekundäre Endpunkt Gesamtansprechen (ORR) wurde anhand des Vergleiches der Ansprechraten mittels des stratifizierten *Fisher's exact*-Test berechnet.

Das Gesamtüberleben (OS) wurde für alle randomisierten Patienten als Dauer des Zeitpunktes der Randomisierung bis zum Tag des Todes jeglicher Ursache ermittelt (OS = Sterbedatum - Datum der Randomisierung + 1). Patienten, die aufgrund eines Crossover die Ibrutinib-Therapie erhielten, wurden in der Hauptanalyse zum Zeitpunkt der ersten Dosis Ibrutinib zensiert. Zudem wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in welcher die Patienten im Ofatumumab-Arm nicht zensiert wurden. Das OS wurde anhand eines Vergleiches der Gruppen durch einen stratifizierten Log-Rank-Test beurteilt. Die Schätzung der Überlebenskurven erfolgte durch Kaplan-Meier-Kurven sowie einen Vergleich der Überlebensraten durch den z-Test.

Die Berechnung des sekundären Endpunktes „Verbesserung der krankheitsbezogenen Symptome“ erfolgte durch einen Chi²-Test. Die Ergebnisse zur Lebensqualität wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt, wobei die Darstellung des FACIT-Fatigue anhand der Methode „*mixed model for repeated measures*“ (MMRM) erfolgte.

2.8 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.8.1 Studie PCYC-1112-CA

Tabelle 13: Allgemeine Angaben – Studie PCYC-1112-CA

PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195 n (%)	Ofatumumab N=196 n (%)
<i>Behandlungsdauer (in Monaten)¹⁾</i>		
Median (Min, Max)	8,6 (0,2-16,1)	5,3 (0 -7,4)
< 24 Wochen	18 (9,2)	164 (85,9)
> 24 Wochen	177 (90,8)	26 (13,6)
<i>Abbruch der Einnahme der Studienmedikation aufgrund von</i>		
UE	16 (8,2)	16 (8,4)
UE, die zum Tod führten ²⁾	12 (6,2)	16 (8,4)
Protokollverletzung	17 (8,7)	14 (7,1)
kein Erhalt der Studienmedikation	0	5 (2,6)
Studienabbruch	18 (9,2)	46 (23,5)
<i>Primärer Grund für Studienabbruch</i>		
Tod	16 (8,2)	38 (19,4)
Lost to follow-up	0	0
Beendigung der Studie durch den Sponsor	0	0
Widerruf des Patienten	2 (1,0)	8 (4,1)
<i>Primärer Grund für Nichtfortsetzung der Studienmedikation</i>		
Progressive Erkrankung	9 (4,6)	38 (19,4)
UE / inakzeptable Toxizität	8 (4,1)	7 (3,6)
Einwilligungsrücknahme	1 (0,5)	6 (3,1)
Tod	8 (4,1)	9 (4,6)
Entscheidung des Investigators		
- Widerruf aufgrund einer neuen Anti-Krebstherapie (Stammzelltransplantation)	0	1 (0,5)
- Widerruf aufgrund einer neuen Anti-Krebstherapie (Keine Stammzelltransplantation)	0	3 (1,5)
- Andere	1 (0,5)	7 (3,6)

¹⁾ Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Ibrutinib: n=195; Ofatumumab: n=190, Subject 506-002 dropped out due to his wish after first administration without detailed dose information.)

²⁾ Anzahl analysierter Studienteilnehmer basierend auf der Safety-Population (Ibrutinib: n=195; Ofatumumab: n=191) *Subject 506-002 dropped out due to his wish after first administration without detailed dose information.

Mortalität

Für den Endpunkt Mortalität wurde das Gesamtüberleben herangezogen.

Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität in Studie PCYC-1112-CA (ITT-Population)

PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196	HR (95 %-KI) p-Wert ¹⁾
Mortalität			
Gesamt n (%)	16 (8,2)	33 (16,8)	-
Zensiert	179 (91,8)	163 (83,2)	-
Crossover	0	57 (29,1)	-
Datenschnitt	179 (91,8)	106 (54,1)	-
Primäre Analyse ²⁾			
Median (Min-Max), in Monaten	n.e.(0,33-16,6+)	n.e. (0,07+-16,5+)	0,43 (0,24-0,79) p=0,0049
Sensitivitätsanalyse ³⁾			
Median (Min-Max), in Monaten	n.e.	n.e.	0,38 (0,21-0,69) p=0,0010
Kaplan-Meier-Überlebensrate (%)			
6 Monate	94,4	87,4	p=0,01674)
12 Monate	90,2	81,3	p=0,02834)
18 Monate	-	-	-
24 Monate	-	-	-

¹⁾ P-value is based on a log-rank test stratified by the two randomization stratification factors reported in the IWRS at the time of randomization. Hazard ratio is based on Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by the same factors as for the p-value and is relative to ofatumumab with < 1 favoring ibrutinib.

²⁾ Die zu Ofatumumab randomisierten Patienten wurden zensiert, als sie die Behandlung mit Ibrutinib begannen, falls zutreffend.

³⁾ Sensitivitätsanalyse, bei der die Crossover-Patienten aus dem Ofatumumab-Arm nicht am Tag der ersten Gabe von Ibrutinib zensiert wurden.

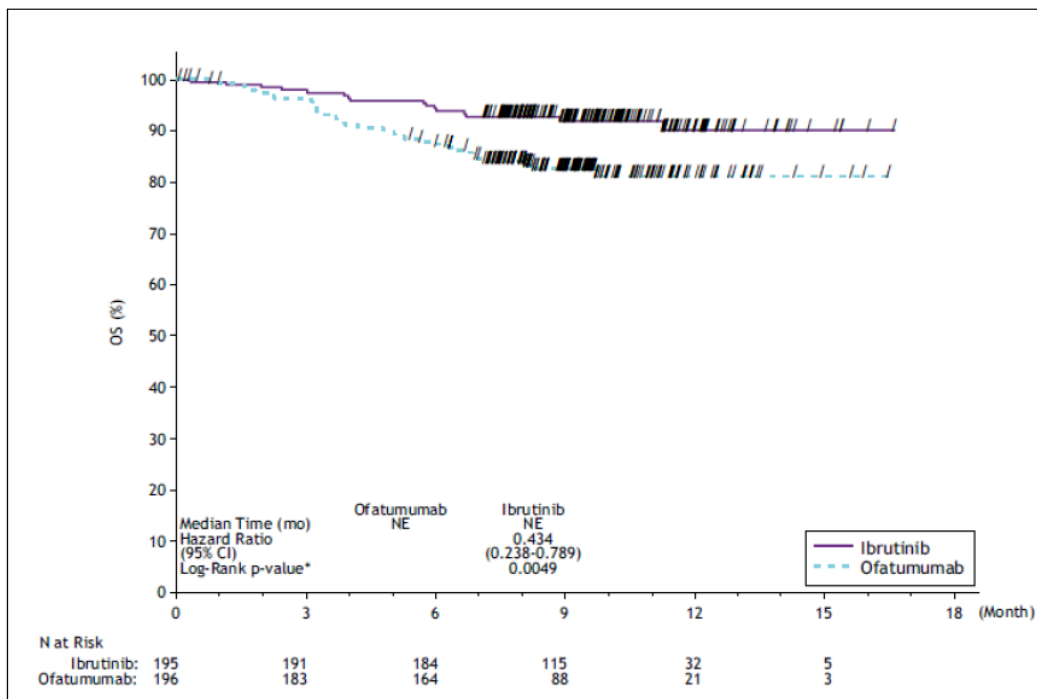
⁴⁾ p-Wert basierend auf dem z-Test

Abkürzungen: n.e.: nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; OS: Overall Survival; KI: Konfidenzintervall

Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache

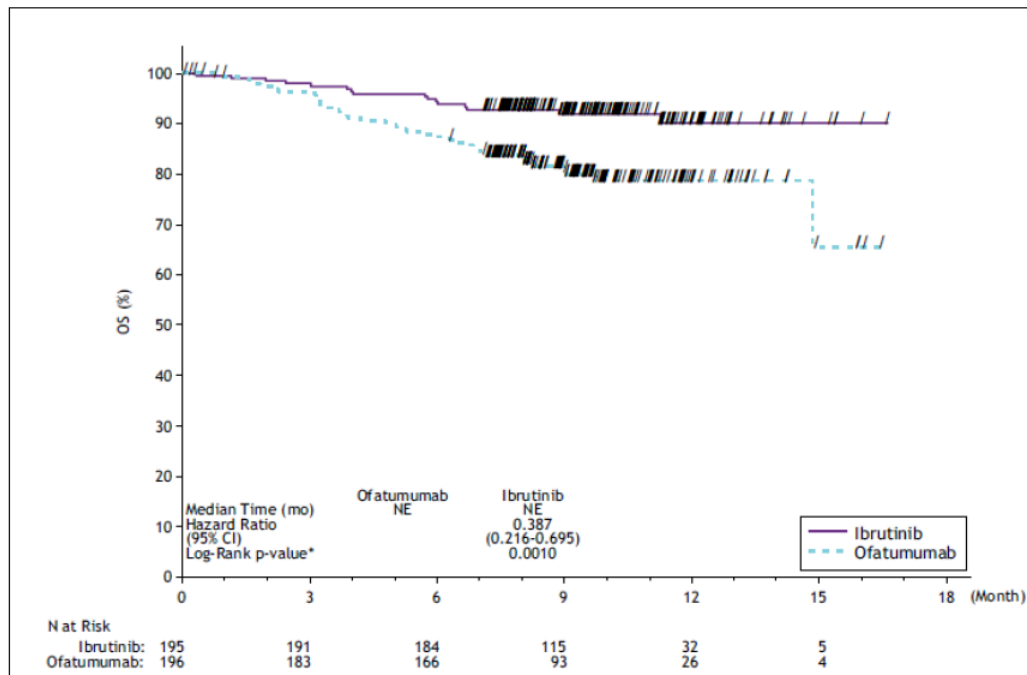
In der primären Analyse des Gesamtüberlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab (siehe Tabelle 14). Es ergab sich eine 57 %ige Reduktion des Risikos für Tod jeglicher Ursache für die Patienten des Ibrutinib-Arms. Für beide Behandlungs-Arme traten bis zum Zeitpunkt der primären Analyse nicht ausreichend viele Ereignisse auf, um das mediane Überleben berechnen zu können. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06. November 2013 waren 8,2 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 16,8 % der Patienten im Ofatumumab-Arm verstorben. Gemäß dem dritten Protokoll-Amendment (08. August 2013) war es Patienten des Ofatumumab-Arms mit einer dokumentierten Krankheitsprogression (festgestellt durch das IRC) erlaubt, in den Ibrutinib-Arm zu wechseln. Laut den Angaben des Studienberichts erfolgte das Crossover „irrespective of requisite washout for intervening anticancer therapy“. Insgesamt wechselten 57 Patienten

(29,1 %), die ursprünglich in den Ofatumumab-Arm randomisiert wurden, im Verlauf der Therapie in den Ibrutinib-Arm. Es wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Crossover-Patienten aus dem Ofatumumab-Arm nicht am Tag der ersten Gabe von Ibrutinib zensiert wurden (siehe Tabelle 14). Die Ergebnisse der primären Analyse und der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in den Abbildungen 3 und 4 graphisch dargestellt. In der primären Analyse laufen die Kurven nach ca. 3 Monaten auseinander, der Unterschied vergrößert sich bis ungefähr zu Monat 6. Danach verlaufen beiden Kurven in etwa parallel. In der Sensitivitätsanalyse ist der Kurvenverlauf bis zu Monat 15 ähnlich, danach vergrößert sich der Unterschied im Zeitverlauf.



Quelle: [20] Figure 14.2.2.1.1

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten primäre Analyse (ITT-Population; Datenschnitt 06.11.2013, a priori geplante Analyse)



Quelle: [20] Figure 14.2.2.1.3

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben Sensitivitätsanalyse (ITT-Population; *Datenschnitt 06.11.2013, a priori geplante Analyse*)

Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie PCYC-1112-CA

Im Folgenden werden diejenigen Subgruppenanalysen betrachtet, die mindestens einen Hinweis auf eine Effektmodifikation aufwiesen (p für Interaktion $< 0,2$). Für das Gesamtüberleben ergab sich eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS bei Randomisierung ($p=0,02$). Während bei Patienten mit ECOG-PS 1 bei Randomisierung ein signifikant positiver Einfluss der Ibrutinib-Behandlung beobachtet werden konnte (HR: 0,259 (95 %-KI: 0,125;0,537), $p=0,0003$), ließ sich für Patienten mit einem ECOG-PS 0 bei Randomisierung ein längeres Gesamtüberleben im Kontroll-Arm beobachten. Für diese Gruppe war der Effekt jedoch nicht signifikant (HR: 1,534 (95 %-KI: 0,430;5,478), $p=0,5097$).

Für die Subgruppenkategorie refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) wurde ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ermittelt. Patienten mit einer refraktären Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) hatten im Ibrutinib-Arm ein statistisch signifikant längeres Gesamtüberleben als im Ofatumumab-Arm (HR: 0,258 (95 %-KI: 0,103;0,648), $p=0,0039$). Diese Tendenz zeigte sich jedoch auch bei Patienten mit nicht refraktärer Erkrankung, war aber hier statistisch nicht signifikant (HR: 0,701 (95 %-KI: 0,311;1,579), $p=0,3914$).

Tabelle 15: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben (nur Faktoren für die Hinweise oder Belege für Effektmodifikationen vorliegen)

Studie PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196	Behandlungseffekt (95 %-KI) p-Wert
Gesamtüberleben (ECOG-PS bei Randomisierung)			
<i>ECOG = 0</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	79	80	HR=1,53 (0,43;5,48)
Mediane Zeit in Wochen (95 %-KI)	n.e.	n.e.	p=0,51
<i>ECOG ≥ 1</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	116	116	HR=0,26 (0,12;0,54)
Mediane Zeit in Wochen	n.e.	n.e.	p=0,0003
Gesamtüberleben (Refraktäre Erkrankung)			
<i>Refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) - Ja</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	87	88	HR=0,26 (0,10;0,65)
Mediane Zeit in Wochen	n.e.	n.e.	p=0,004
<i>Refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie) - Nein</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	108	108	HR=0,70 (0,31;1,58)
Mediane Zeit in Wochen	n.e.	n.e.	p=0,391

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; n. e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall

Morbidität

Für die Einschätzung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität werden die Ergebnisse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA handelt. Zudem werden die Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen in gekürzter Form dargestellt, da es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt aus Gesamtüberleben und PFS handelt. Darüber hinaus werden die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsbezogene Symptome dargestellt.

Progressionsfreies Überleben (PFS gemäß IRC)

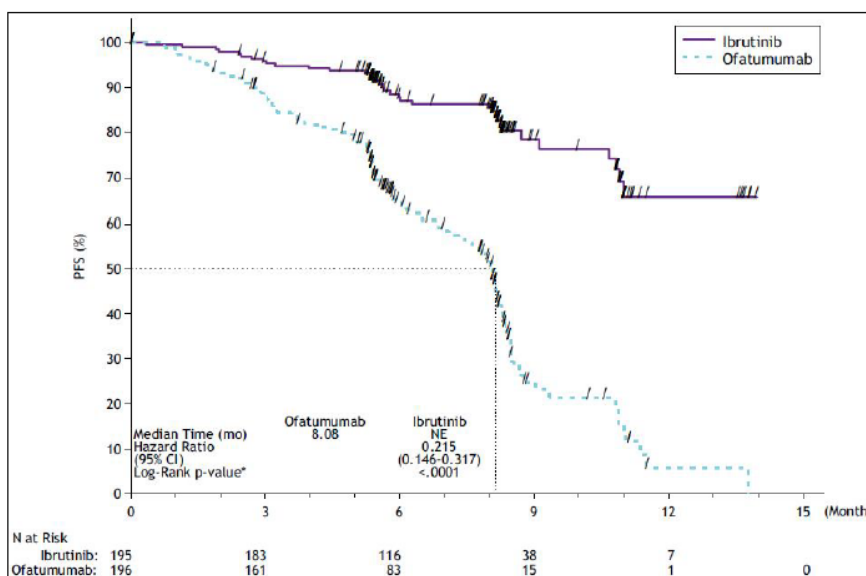
Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse wurden von den 391 randomisierten Patienten insgesamt 146 PFS-Ereignisse vom IRC bewertet. Bei den Patienten im Ibrutinib-Arm ergab sich dabei eine statistisch signifikante Reduktion (78 %) des Risikos für Tod oder Progression. Im Ibrutinib-Arm konnte zum Zeitpunkt der primären Analyse die mediane Dauer bis zu einem PFS-Ereignis nicht berechnet werden, da zu wenige Ereignisse vorlagen. Im Ofatumumab-Arm betrug die mediane Dauer bis zu einem PFS-Ereignis 8,1 Monate. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 17,9 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 56,6 % der Patienten im Ofatumumab-Arm eine vom IRC bestätigte Krankheitsprogression oder waren bereits verstorben. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen unterstützen die Ergebnisse der Primäranalyse. Die Ergebnisse der primären Analyse für den Endpunkt PFS sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben in Studie PCYC-1112-CA (ITT-Population) Datenschnitt 06.11.2013

Studie PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196	HR (95 %-KI) p-Wert ¹⁾
Progressionsfreies Überleben			
Gesamt n (%)	35 (17,9)	111 (56,6)	-
Krankheitsprogression	26	93	-
Tod	9	18	-
Zensiert zum Datenschnitt	160 (82,1)	85 (43,4)	-
Primäre Analyse²⁾			
Median, in Monaten (Min-Max)	n.e. (0,03+;13,96+)	8,1 (0,03+;13,77)	0,21 (0,15;0,32) p=0,0001
Kaplan-Meier-Überlebensrate (%)			
6 Monate	87,8	64,6	-
12 Monate	65,7	5,9	-
18 Monate	-	-	-
24 Monate	-	-	-

¹⁾ p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rang-Test und Cox-Modell (p-value is based on a log-rank test stratified by the two randomization stratification factors reported in the IWRS at the time of randomization. Hazard ratio is based on Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by the same factors as for the p-value and is relative to ofatumumab with <1 favoring ibrutinib)

²⁾ Analysis is based on IRC assessment and subjects are not censored for initiation of subsequent antineoplastic treatment
Abkürzungen: n.e.: nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-Treat; OS: Overall Survival; KI: Konfidenzintervall



Quelle: [20] Figure 14.2.1.1.1

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten, primäre Analyse (ITT-Population; Datenschnitt 06.11.2013, a priori geplante Analyse)

Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS in der Studie PCYC-1112-CA

Für die Region (USA vs. AUS vs. EU) traten für den Endpunkt PFS Hinweise auf eine Effektmodifikation auf. Hier zeigte sich bei Patienten aus der Region USA ein statistisch signifikanter Behandlungsvorteil für Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. Ein vergleichbarer Effekt wurde auch für Patienten aus Australien beobachtet. Hier waren die Ergebnisse jedoch nicht statistisch signifikant.

Es zeigte sich ebenfalls ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG-PS bei Randomisierung ($p=0,18$). Patienten mit ECOG-PS 1 bei Randomisierung profitierten von einer Behandlung mit Ibrutinib. Für Patienten mit ECOG-PS 0 bei Randomisierung wurde ein längeres Progressionsfreies Überleben beobachtet, wenn sie Ibrutinib erhalten hatten.

Hinsichtlich des Vorhandenseins einer 11q-Deletion zeigte sich sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne eine 11q-Deletion ein Vorteil für die Ibrutinib-Behandlung.

Tabelle 17: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zu Progressionsfreiem Überleben in Studie PCYC-1112-CA (nur Faktoren, für die Hinweise oder Belege für Effektmodifikation vorliegen)

Studie PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196	Behandlungseffekt (95 %-KI) p-Wert
Progressionsfreies Überleben			
Region			
<i>USA</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	96	96	HR=0,12 (0,06;0,23)
Mediane Zeit in Monaten	n.e.	8,07	p<0,0001
<i>Australien</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	11	18	HR=0,12 (0,01;1,02)
Mediane Zeit in Monaten	10,98	6,20	p=0,0521
<i>Europa</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	88	82	HR=0,42 (0,25;0,71)
Mediane Zeit in Monaten	n.e.	8,13	p=0,0013
ECOG-PS bei Randomisierung			
<i>ECOG = 0</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	79	80	HR=0,28 (0,15;0,52)
Mediane Zeit in Monaten	n.e.	8,20	p<0,0001
<i>ECOG ≥ 1</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	116	116	HR=0,16 (0,09;0,27)
Mediane Zeit in Monaten	n.e.	6,85	p<0,0001
Del11q			
<i>Ja</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	63	59	HR=0,12 (0,05;0,28)
Mediane Zeit in Monaten	n.e.	7,93	p<0,0001
<i>Nein</i>			
Anzahl Ereignisse (n)	132	137	HR=0,26 (0,16;0,41)
Mediane Zeit in Monaten	n.e.	8,07	p<0,0001

Abkürzungen: n.e.: nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Ansprechen (gemäß IRC)

Bei dem Endpunkt Ansprechen handelt es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt aus Gesamtüberleben und PFS. Für diesen Endpunkt zeigte sich eine deutliche Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab. Das Gesamtansprechen war im Ibrutinib-Arm gegenüber dem Ofatumumab-Arm um 38,5 % erhöht. Zudem wurde bei Studienteilnehmern im Ibrutinib-Arm ein höheres Gesamtansprechen inklusive partiellem Ansprechen mit Lymphozytose beobachtet.

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen in Studie PCYC-1112-CA

Studie PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195	Ofatumumab N=196	RR (95 %-KI) p-Wert ¹⁾
Ansprechen			
Gesamtansprechen ²⁾ (CR, CRi, nPR, or PR), n (%)	83 (42,6)	8 (4,1)	10,16 (5,06-20,42) p<0,0001
Gesamtansprechen ²⁾ mit PRL (CR, CRi, nPR, or PR), n (%)	122 (62,6)	8 (4,1)	14,94 (7,52-29,69) p<0,0001

¹⁾ p-Wert basierend auf den Fisher's exact Test

²⁾ Response rate is estimated using the crude proportion of responders based on the best overall response.

Abkürzungen: CR: Complete Response (komplettes Ansprechen); nPR: Nodular Partial Response (nodulares partielles Ansprechen); PR: Partial Response (partielltes Ansprechen); PRL: Partial Response with Lymphocytosis (partielltes Ansprechen mit Lymphozytose); RR: Risk Ratio; KI: Konfidenzintervall

Krankheitsbezogene Symptome

Die krankheitsbezogenen Symptome wie Fatigue, Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Symptome einer Splenomegalie (Bauchschmerzen/Beschwerden) wurden in die Patientenakten aufgenommen und von den behandelnden Prüfärzten beurteilt. Die Dokumentation erfolgte während des Screenings und während des Behandlungszeitraums. Die Schweregrade der Symptome sowie die besten Werte (Grad 1-4), die während des Behandlungszeitraums erhoben wurden, wurden dargestellt (vgl. Tabelle 34).

Die überwiegende Mehrheit der Patienten wurde hinsichtlich des Symptomes Gewichtsverlust beim Screening in beiden Behandlungsarmen der Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ zugeordnet. Da sich während der Behandlung keine Änderungen ergaben, wurde in Tabelle 34 auf die Darstellung des Screening „Grad 2/3/fehlend“ verzichtet (aufgrund der geringen Fallzahlen konnte kein Effekt in diesen Kategorien berechnet werden).

Das Symptom Fatigue betreffend wurde die Mehrheit der Patienten beider Behandlungs-Arme beim Screening in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft und zeigte während der Behandlungsdauer keine Veränderungen. Bei einer größeren Anzahl Patienten, für die die Schwere des Symptoms Fatigue beim Screening in „Grad 1“ eingestuft wurde, zeigte sich eine Verbesserung in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“, wenn sie Ibrutinib erhielten im Vergleich zu Patienten, die Ofatumumab erhielten. Patienten, für die die Schwere des Symptoms Fatigue beim Screening in „Grad 2“ eingestuft wurde, zeigten während der Behandlungsdauer überwiegend verbesserte Werte, unabhängig davon, welche Therapie sie erhielten. Insgesamt hatten Patienten des Ibrutinib-Arms während der Therapie eine zweifach höhere Chance der Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ zugeordnet zu werden als Patienten

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Ibrutinib (Anwendungsgebiet CLL)

im Ofatumumab-Arm. Dagegen bestand für die Patienten des Ofatumumab-Arms eine statistisch signifikant größere Chance, Symptome der Kategorie „Grad 2“ aufzuweisen.

Das Symptom Fieber wurde bei den meisten Patienten beider Behandlungs-Arme nicht oder nur in geringem Maß beobachtet („nicht vorhanden/< Grad 1“). Dies änderte sich auch während der Behandlung nicht. Sieben Patienten des Ibrutinib-Arms und vier Patienten des Ofatumumab-Arms wurden beim Screening in die Kategorie Grad 1 eingestuft. Die vier Patienten des Ofatumumab-Arms zeigten als besten Status post-Baseline „nicht vorhanden/< Grad 1“, während der Schweregrad des Symptoms Fieber für die sieben Patienten des Ibrutinib-Arms nicht weiter erfasst wurde. Für das Symptom Fieber wurden weitere statistisch signifikante Werte ermittelt. Da es sich in diesen Fällen jedoch um eine sehr geringe Anzahl an Patienten handelt und zudem viele Werte nicht erfasst wurden, sind diese Ergebnisse wenig aussagekräftig.

Für das Symptom Nachtschweiß wurde die Mehrheit der Patienten beim Screening der Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ zugeordnet und zeigte in beiden Behandlungsarmen keine Verschlechterung während der Therapie. Insgesamt zeigten 86 % der Patienten des Ibrutinib-Arms, die beim Screening in die Kategorie „Grad 2“ eingestuft wurden, während der Therapie eine Verbesserung des Symptoms in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“. Insgesamt zeigte sich bei 73 % der Patienten des Ofatumumab-Arms diese Veränderung. Im Ibrutinib-Arm zeigten 14 % der Patienten, die beim Screening in „Grad 2“ eingestuft wurden, eine gleichbleibende Schwere des Symptoms Nachtschweiß während der Therapie. Im Ofatumumab-Arm betraf dies 20 % der Patienten.

Für das Symptom Bauchschmerzen wurden während der Therapie im Vergleich zum Screening für beide Behandlungs-Arme kaum Veränderungen festgestellt. In beiden Behandlungsarmen hatten die meisten Patienten kaum oder nur sehr leichte Symptome, nur ein geringer Anteil der Patienten zeigte Symptome der Schweregrade 1 und 2. Alle Patienten zeigten im Behandlungsverlauf eine Verbesserung in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“.

Für das Symptom Anorexie wurde der Schweregrad für die meisten Patienten beider Behandlungs-Arme zum Screening-Zeitpunkt der Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ zugeordnet. Diese Zuordnung bestätigte sich im Verlauf der Behandlung. Von den Patienten, die zum Screening-Zeitpunkt in Kategorie 1 eingestuft wurden, zeigten alle Patienten des Ibrutinib-Arms eine Verbesserung während der Behandlung. Dies war im Ofatumumab-Arm nur für fünf von neun Patienten der Fall; zwei Patienten zeigten keine Verbesserung des Symptoms und ein Patient zeigte eine Verschlechterung in Grad 2. Insgesamt hatten Patienten eine größere Chance als bester Status post-Baseline für das Symptom Anorexie in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft zu werden, wenn sie Ibrutinib erhielten.

EQ-5D-5L

Die Baseline-Werte (MW) des EQ-5D-5L waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Sowohl in Woche 24 als auch in Woche 60 nahmen der Rücklauf und die Fallzahlen, die zur Ermittlung der visuellen Analogskala dienen, in beiden Behandlungsarmen ab. Der Anteil der gültigen Angaben zur Ermittlung der Veränderung zwischen Baseline und Woche 24 betrug 60 vs. 44 %. In Woche 60 war der Anteil der in der Studie verbliebenen Patienten nur noch sehr gering. Analog nahmen der Rücklauf sowie die Fallzahlen, die zur Ermittlung des Utility Scores dienen, in beiden Behandlungsarmen ab. Im Ibrutinib-Arm erreichten im Vergleich zum

Ofatumumab-Arm mehr Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung auf der visuellen Analogskala, definiert als ein Anstieg von ≥ 7 Punkten (53,8 vs. 41,8 %).

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität – EQ-5D-5L (ITT-Population) in Studie PCYC-1112-CA

Ibrutinib N=195			Ofatumumab N=196			Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (95 %-KI) p-Wert ²⁾
Wert zur Baseline ¹⁾ n MW SD	Absoluter Wert n MW SD	Verände- rung MW SD	Wert zur Baseline n MW SD	Absoluter Wert n MW SD	Verände- rung MW SD	
Visuelle Analogskala						
Woche 24						
117 65,80 21,47	131 74,7 18,74	9,3 20,81	86 70,8 18,47	104 74,6 20,25	4,9 16,43	-3,3 (-7,7;1,1) p=0,1432
Woche 60						
7 78,43 14,46	7 87,3 9,01	8,9 12,72	1 86,00 n. a.	1 84,0 n. a.	-2,0 n. a.	n. a.
Utility Score³⁾						
Woche 24						
117 0,87 0,17	131 0,88 0,16	0,03 0,15	86 0,90 0,14	104 0,89 0,13	-0,01 0,13	-0,02 (-0,05;0,01) 0,1808
Woche 60						
7 0,96 0,07	7 0,89 0,10	-0,07 0,09	1 1,0 n. a.	1 0,91 n. a.	1 -0,91 n. a.	n. a.

¹⁾ Baseline wird definiert als die letzte Beurteilung vor Einnahme der ersten Studienmedikation

²⁾ Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der *Mixed-Effect Model Repeated Measure*-Methode.

³⁾ EQ-5D-5L Utility Score wird in einem Bereich von 0 bis 1 dargestellt. Eine hohe Punktzahl entspricht einem hohen Nutzen. Abk.: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n. a.: nicht anwendbar; KI: Konfidenzintervall

Lebensqualität

Die vom pU dargestellten Ergebnisse für die Lebensqualität wurden mit den Erhebungsinstrumenten FACIT-Fatigue und EORTC-QLQ-C30 dargestellt.

FACIT-Fatigue

Tabelle 20 zeigt die Ergebnisse des FACIT-Fatigue zu Woche 24 und zum Studienende in Woche 60. Da Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms nur bis zu 24 Wochen behandelt wurden, war eine Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen der zwei Gruppen im Vergleich zur Baseline somit nur zur Woche 24 möglich. Sowohl in Woche 24 (59 vs. 43 %) als auch in Woche 60 (3,5 % vs. n. a.) nahmen der Rücklauf und die Fallzahlen in beiden Behandlungsarmen ab. Der Anteil der gültigen Angaben zur Ermittlung der Veränderung

zwischen Baseline und Woche 24 sowie Woche 60 nahm in analoger Weise ab. Verglichen mit dem Ausgangswert konnte in beiden Behandlungsarmen eine Verbesserung beobachtet werden. Es lag jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor ($p=0,8435$).

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt Lebensqualität – FACIT-Fatigue (ITT-Population) in Studie PCYC-1112-CA

Ibrutinib N=195			Ofatumumab N=196			Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (95 %-KI) p-Wert ¹⁾
Wert zur Baseline n MW (SD)	Absoluter Wert n MW (SD)	Verände- rung n MW (SD)	Wert zur Baseline n MW (SD)	Absoluter Wert n MW (SD)	Verände- rung n MW (SD)	
Woche 24						
115 35,6 (13,1)	129 40,2 (10,4)	5,1 (9,9)	85 37,2 (11,0)	100 39,4 (11,2)	2,9 (9,5)	-1,46 (-3,68-0,76) p=0,1959
Woche 60						
7 41,6 (7,7)	7 43,9 (6,1)	2,3 (5,8)	0 n.a.	0 n.a.	0 n.a.	n.a.

¹⁾ Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; n.a.: nicht anwendbar; KI: Konfidenzintervall

EORTC-QLQ-C30

Die Baseline-Werte waren bei beiden Behandlungsgruppen bezogen auf die fünf Funktionskalen sowie hinsichtlich der Symptomskalen vergleichbar. Bei Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes durch den EORTC-QLQ-C30 zeigte sich eine stärkere Verbesserung für die Teilnehmer des Interventionsarms als für jene des Kontrollarms. Bezogen auf die Funktionsskalen des Fragebogens ergaben sich für physische, soziale und kognitive Funktion in der Interventionsgruppe gegenüber dem Vergleichs-Arm bessere bzw. für die Rollenfunktion leicht niedrigere Werte. Das emotionale Empfinden war in beiden Gruppen vergleichbar. Während die Ergebnisse der Symptomskalen nach 24 Wochen für Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Obstipation und finanzielle Schwierigkeiten bessere Werte für die Patienten im Ibrutinib-Arm zeigten, waren die Werte für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Insomnie, Appetitlosigkeit und Diarrhö im Ofatumumab-Arm besser. Keiner der Unterschiede zwischen den Gruppen war jedoch statistisch signifikant. In Tabelle 21 wurden zudem die Ergebnisse zu Woche 60 (Studienende) dargestellt, aufgrund der geringen Fallzahlen können die Ergebnisse jedoch nicht interpretiert werden.

Tabelle 21: Ergebnisse zur Lebensqualität und funktionalen Skalen des EORTC-QLQ-C30 in Studie PCYC-1112-CA

	Ibrutinib N=195			Ofatumumab N=196			Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (95 %-KI) p-Wert ¹⁾
	Wert zur Baseline n MW (SD)	Absoluter Wert n MW (SD)	Verände- rung MW (SD)	Wert zur Baseline n MW (SD)	Absoluter Wert n MW (SD)	Verände- rung MW (SD)	
Woche 24							
Funktionale Skalen							
Allgemeiner Gesundheits- zustand	116 59,8 (24,9)	130 68,5 (21,3)	9,2 (24,1)	87 65,2 (22,3)	105 69,4 (22,2)	5,4 (21,4)	-2,18 (-7,31-2,94) p=0,4012
Rollen- funktion	117 72,6 (31,1)	131 75,7 (26,89)	4,1 (28,3)	87 73,2 (29,7)	105 76,2 (28,2)	5,4 (26,5)	0,49 (-5,63-6,61) p=0,8749
Emotionales Befinden	117 76,9 (21,2)	131 78,8 (23,9)	2,4 (19,5)	87 79,9 (19,2)	105 81,0 (22,2)	2,8 (16,4)	-0,30 (-4,91-4,32) p=0,8997
Physische Funktion	116 75,6 (23,8)	131 80,7 (20,6)	6,3 (18,2)	87 81,8 (20,1)	105 82,1 (20,2)	1,5 (15,7)	-2,21 (-6,1-1,69) p=0,2646
Kognitive Funktion	117 82,2 (21,4)	130 81,9 (21,1)	0,4 (16,1)	87 86,0 (20,1)	105 82,4 (20,8)	-3,1 (16,9)	-3,06 (-7,02-0,91) p=0,1306
Soziale Funktion	117 73,8 (28,3)	131 80,4 (25,0)	8,0 (24,9)	87 76,0 (26,7)	105 82,4 (21,5)	7,7 (20,3)	0,30 (-4,73-5,33) p=0,9064
Symptomskalen							
Fatigue	117 35,61 (27,9)	131 28,5 (24,70)	-8,3 (22,80)	87 30,52 (24,9)	105 28,0 (24,9)	-3,7 (22,6)	2,05 (-3,19-7,29) p=0,4415
Übelkeit und Erbrechen	117 4,3 (12,6)	131 6,2 (15,8)	0,7 (13,38)	87 4,60 (8,7)	105 3,5 (8,5)	-1,5 (10,05)	-1,48 (-4,27-1,30) p=0,2953
Schmerz	117 1,6 (0,90)	131 18,6 (26,2)	-1,0 (23,6)	87 1,53 (0,8)	105 16,3 (24,8)	0,4 (22,7)	-0,01 (-0,20-0,17) p=0,8703
Dyspnoe	117 26,5 (29,5)	131 15,8 (22,7)	-11,1 (26,6)	87 22,6 (27,1)	105 15,6 (24,5)	-8,4 (26,5)	1,51 (-4,02-7,04) p=0,5916
Insomnie	117 26,2 (31,5)	131 21,9 (29,7)	-5,4 (27,7)	87 28,3 (27,6)	105 22,2 (26,8)	-6,1 (24,1)	1,83 (-4,24-7,90) p=0,5527
Appetit- losigkeit	117 16,8 (24,6)	131 10,2 (22,6)	-8,0 (26,9)	87 22,2 (29,0)	105 9,8 (18,4)	-12,6 (27,0)	-0,50 (-5,49-4,50) p=0,8452
Obstipation	117 11,9 (23,8)	131 8,7 (22,5)	-4,8 (25,6)	87 8,0 (18,3)	105 7,9 (18,8)	1,1 (21,8)	3,76 (-1,24-8,77) p=0,1397
Diarrhö	117 9,1 (19,4)	131 15,3 (27,5)	5,7 (29,1)	87 10,3 (22,3)	105 11,1 (22,9)	-0,4 (18,7)	-4,77 (-10,95-1,40) p=0,1292

	Ibrutinib N=195			Ofatumumab N=196			Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline (95 %-KI) p-Wert ¹⁾
	Wert zur Baseline n MW (SD)	Absoluter Wert n MW (SD)	Verände- rung MW (SD)	Wert zur Baseline n MW (SD)	Absoluter Wert n MW (SD)	Verände- rung MW (SD)	
Finanzielle Schwierig- keiten	117 20,2 (30,3)	131 18,3 (27,2)	-3,1 (25,1)	87 15,3 (28,7)	105 15,9 (26,6)	-0,8 (22,7)	2,32 (-3,15-7,78) p=0,4046
Woche 60							
Funktionale Skalen							
Allgemeiner Gesundheits- zustand	7 60,7 (22,9)	7 76,2 (12,2)	15,5 (26,5)	1 75,0 (-)	1 83,3 (-)	8,3 (-)	n. a.
Rollen- funktion	7 85,7 (15,0)	7 88,1 (15,8)	2,4 (20,2)	1 100 (n. a.)	1 100 (n. a.)	0,0 (-)	n. a.
Emotionales Befinden	7 78,6 (15,9)	7 82,1 (20,6)	3,6 (9,4)	1 66,7 (n. a.)	1 66,7 (n. a.)	0,0 (-)	n. a.
Physische Funktion	7 97,1 (3,6)	7 92,4 (11,2)	-4,8 (13,2)	1 100 (n. a.)	1 100 (n. a.)	0,0-	n. a.
Kognitive Funktion	7 92,9 (13,1)	7 88,1 (8,13)	-4,8 (12,6)	1 100 (n. a.)	1 83,3 (n. a.)	-16,7 (-)	n. a.
Soziale Funktion	7 83,3 (19,2)	7 88,1 (15,8)	4,8 (24,9)	1 83,3 (n. a.)	1 66,7 (-)	-16,7 (-)	n. a.
Symptomskalen							
Fatigue	7 19,0 (15,3)	7 20,6 (13,5)	1,6 (16,3)	1 33,3 (n. a.)	1 33,3 (n. a.)	0,0 (-)	n. a.
Übelkeit und Erbrechen	7 2,4 (6,3)	7 2,4 (6,3)	0,0 (9,6)	1 0,0 (n. a.)	1 0,0 (n. a.)	0,0 (-)	n. a.
Schmerz	7 1,4 (1,1)	7 14,3 (15,0)	2,4 (26,2)	1 2,0 (n. a.)	1 33,3 n. a.)	0,0 (-)	n. a.
Dyspnoe	7 4,8 (12,6)	7 14,3 (26,2)	9,5 (25,2)	1 0,0 (n. a.)	1 0,0 (n. a.)	0,0 (-)	n. a.
Insomnie	7 33,3 (27,2)	7 19,0 (17,8)	-14,3 (17,8)	1 0,0 (n. a.)	1 33,3 (n. a.)	33,3 (-)	n. a.
Appetit- losigkeit	7 9,5 (16,3)	7 4,8 (12,6)	-4,8 (12,6)	1 66,7 (n. a.)	1 33,3 (n. a.)	-33,3 (-)	n. a.
Obstipation	7 23,8 (37,1)	7 33,3 (38,5)	9,5 (31,7)	1 0,0 (n. a.)	1 33,3 (n. a.)	33,3 (-)	n. a.
Diarrhö	7 4,8 (12,6)	7 4,8 (12,6)	0,0	1 33,33 (n. a.)	1 33,3 (n. a.)	0,0 (-)	n. a.
Finanzielle Schwierig- keiten	7 28,6 (40,5)	7 23,8 (37,1)	-4,8 (23,0)	1 33,3 (n. a.)	1 33,3 (n. a.)	0,0 (-)	n. a.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse (UE) basieren auf der Safety-Population mit insgesamt 386 Studienteilnehmern (Ibrutinib: n=195, Ofatumumab: n=191).

Tabelle 22: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE (Safety-Population) in Studie PCYC-1112-CA

PCYC-1112-CA	Ibrutinib N=195 n (%)	Ofatumumab N=191 n (%)	RR (95 %-KI) p-Wert
Jegliches UE	194 (99,5)	187 (97,9)	1,02 (0,99;1,04) p=0,087
Jegliches SUE	81 (41,5)	58 (30,4)	1,37 (1,04;1,8) p=0,012
SUE im Zusammenhang mit Behandlung ¹⁾	36 (18,5)	27 (14,1)	1,31 (0,83;2,06) p=0,253*
UE, die zum Therapieabbruch führten	16 (8,2)	16 (8,4)	0,98 (0,5;1,9) p=0,524
UE, die zum Tod führten	12 (6,2)	16 (8,4)	0,73 (0,36;1,51) p=0,799
jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	111 (56,9)	90 (47,1)	1,21 (1;1,47) p=0,028

¹⁾ Possibly Related or Related to study drug per investigator's judgment

* eigene Berechnung

Abkürzungen: CTC: *Common Terminology Criteria*; RR: *Risk Ratio*; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
UE: Unerwünschtes Ereignis; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 22 zeigt die Inzidenz aller UE in Studie PCYC-1112-CA nach Systemorganklasse und Preferred Term (PT) und einer Inzidenz $\geq 10\%$ bezogen auf die Systemorganklasse. Die häufigsten behandlungsbedingten UE im Ibrutinib-Arm ($\geq 20\%$ der Patienten) waren Diarrhö (47,7 %), Fatigue (27,7 %), Übelkeit (26,2 %), Fieber (23,6 %), Anämie (22,6 %) und Neutropenie (21,5 %). Im Ofatumumab-Arm waren die häufigsten UE ($\geq 20\%$ der Patienten) Fatigue (29,8 %), infusionsbedingte Reaktionen (27,7 %) und Husten (23,0 %). UE mit einer höheren Inzidenz ($\geq 10\%$ Unterschied) im Ibrutinib-Arm als im Ofatumumab-Arm waren Diarrhö (47,7 vs. 17,8 %), Arthralgie (17,4 vs. 6,8%) und Petechien (13,8 vs. 1,0 %). Im Ofatumumab-Arm traten vermehrt infusionsbedingte Reaktionen auf (0 vs. 27,7 %). Die aufgeführten Ergebnisse wurden nicht für die Behandlungsdauer adjustiert. Um den Einfluss der Expositionszeit auf die Rate der UE abzuschätzen, wurden expositionsadjustierte Inzidenzraten bestimmt. Bei der Analyse wurde die Dauer bis zum Auftreten eines UE ermittelt und die Rate bezogen auf 100 Patienten-Monate errechnet. Diese Analysen waren präspezifiziert und wurden im SAP aufgenommen.

Tabelle 23: UE mit einer Inzidenz \geq 10% in beiden Behandlungsarmen (Safety-Population) in Studie PCYC-1112-CA

Systemorganklasse Preferred Term MedDRA, Version 16.1	Ibrutinib (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Jeglicher Grad n (%)	Grad 3+4 n (%)	Jeglicher Grad n (%)	Grad 3+4 n (%)
Patienten mit jeglichem TEAE	194 (99,5)	99 (50,8)	187 (97,9)	74 (38,7)
<i>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</i>	98 (50,3)	51 (26,2)	67 (35,1)	45 (23,6)
Anaemie	45 (22,6)	9 (4,6)	33 (17,3)	15 (7,9)
Neutropenie	42 (21,5)	32 (16,4)	28 (14,7)	26 (13,6)
Thrombozytopenie	33 (16,9)	11 (5,6)	22 (11,5)	8 (4,2)
<i>Gastrointestinale Erkrankungen</i>	153 (78,5)	17 (8,7)	105 (55,0)	7 (3,7)
Diarrhö	93 (47,7)	8 (4,1)	34 (17,8)	3 (1,6)
Übelkeit	51 (26,2)	3 (1,5)	35 (18,3)	0
Verstopfung	30 (15,4)	0	18 (9,4)	0
Erbrechen	28 (14,4)	0	12 (6,3)	1 (0,5)
Stomatitis	21 (10,8)	1 (0,5)	4 (2,1)	1 (0,5)
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	113 (57,9)	11 (5,6)	104 (54,5)	6 (3,1)
Fatigue	54 (27,7)	4 (2,1)	57 (29,8)	3 (1,6)
Fieber	46 (23,6)	3 (1,5)	28 (14,7)	2 (1,0)
Periphere Ödeme	22 (11,3)	0	15 (7,9)	0
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	137 (70,3)	41 (21,0)	104 (54,5)	33 (17,3)
Infektionen der oberen Atemwege	31 (15,9)	1 (0,5)	20 (10,5)	3 (1,6)
Nebenhöhlenentzündung	21 (10,8)	1 (0,5)	12 (6,3)	0
<i>Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	43 (22,1)	3 (1,5)	66 (34,0)	8 (4,2)
Prellungen	21 (10,8)	0	6 (3,1)	0
Infusionsbedingte Reaktionen	0	0	53 (27,7)	6 (3,1)
<i>Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen</i>	93 (47,7)	8 (4,1)	68 (35,6)	3 (1,6)
Arthralgie	34 (17,4)	2 (1,0)	13 (6,8)	0
Muskelkrämpfe	25 (12,8)	0	16 (8,4)	0
Rückenschmerzen	22 (11,3)	2 (1,0)	12 (6,3)	1 (0,5)
Schmerzen in den Extremitäten	20 (10,3)	1 (0,5)	8 (4,2)	0
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	64 (32,8)	2 (1,0)	58 (30,4)	1 (0,5)
Kopfschmerzen	27 (13,8)	2 (1,0)	11 (5,8)	0
Schwindel	22 (11,3)	0	10 (5,2)	0
Periphere sensorische Neuropathie	8 (4,1)	0	24 (12,6)	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums</i>	93 (47,7)	6 (3,1)	83 (43,5)	9 (4,7)
Husten	38 (19,5)	0	44 (23,0)	2 (1,0)
Dyspnoe	23 (11,8)	4 (2,1)	20 (10,5)	1 (0,5)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	108 (55,4)	7 (3,6)	88 (46,1)	4 (2,1)
Petechien	27 (13,8)	0	2 (1,0)	0
Nachtschweiß	10 (5,1)	1 (0,5)	24 (12,6)	0

Berechnung der Prozentsätze: $100 * n / N$

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent AE

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende unerwünschte Ereignisse

Die Einschätzung, ob ein UE mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand, wurde vom Prüfarzt vorgenommen. Das häufigste behandlungsbedingte UE im Ibrutinib-Arm ($\geq 20\%$ der Patienten) war Diarrhöe (32,8%), während im Ofatumumab-Arm infusionsbedingte Reaktionen am häufigsten auftraten (27,7%).

Tabelle 24: Behandlungsbedingte UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in beiden Behandlungsarmen (Safety-Population) in Studie PCYC-1112-CA

Systemorganklasse Preferred Term MedDRA, Version 16.1	Ibrutinib (N=195)		Ofatumumab (N=191)	
	Jeglicher Grad n (%)	Grad 3+4 n (%)	Jeglicher Grad n (%)	Grad 3+4 n (%)
Patienten mit jeglichem TEAE	164 (84,1)	64 (32,8)	150 (78,5)	51 (26,7)
Diarrhö	64 (32,8)	4 (2,1)	16 (8,4)	1 (0,5)
Übelkeit	31 (15,9)	2 (1,0)	16 (8,4)	0
Neutropenie	26 (13,3)	21 (10,8)	18 (9,4)	17 (8,9)
Athralgie	22 (11,3)	14 (1,0)	14 (2,1)	0
Petechien	22 (11,3)	0	14 (0,5)	0
Infusionsbedingte Reaktionen	0	0	53 (27,7)	6 (3,1)

Berechnung der Prozentsätze: $100 * n / N$

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent AE

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im Ibrutinib-Arm bei 41,5% und im Ofatumumab-Arm bei 30,4% der Patienten auf (siehe Tabelle 24). Die häufigsten SUE waren in beiden Behandlungsarmen Lungenentzündung (8,3 vs. 6,3%). SUE, die mit einer höheren Inzidenz ($\geq 2\%$ Unterschied) im Ibrutinib-Arm im Vergleich zum Ofatumumab-Arm berichtet wurden, waren Vorhofflimmern (3,1 vs. 0,5%), Pneumonie (8,7 vs. 6,3%), Lungenentzündung (2,6 vs. 0%) und Harnwegsinfektionen (2,1 vs. 0%). Im Ofatumumab-Arm wurden keine SUE mit einer höheren Inzidenz ($\geq 2\%$ Unterschied) im Vergleich zum Ibrutinib-Arm berichtet.

Zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führende unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten, einschließlich UE mit tödlichem Ausgang, wurden im Ibrutinib-Arm bei 8,2% der Patienten und im Ofatumumab-Arm bei 8,4% der Patienten beobachtet (siehe Tabelle 24). Die häufigsten UE, die zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führten, waren in beiden Behandlungsarmen Pneumonie (2,1 vs. 2,1%) und Sepsis (1 vs. 0%). Allen anderen UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung führten, wurden lediglich bei einem Patienten im jeweiligen Behandlungs-Arm beobachtet.

2.8.2 Studie PCYC-1102-CA

Gemäß der Zulassung werden nur die Ergebnisse der Patientenpopulation dargestellt, welche eine Dosierung von 420 mg Ibrutinib erhalten hat.

Tabelle 25: Allgemeine Angaben und Dosisanpassungen: Dosisunterbrechungen und Dosisreduzierungen – Studie PCYC-1102-CA (All treated Population)

PCYC-1102-CA	Therapienaiv N=31		Rezidiert/refraktär N=85			Gesamt N=116
	Kohorte 2 N=26	Kohorte 5 N=5	Kohorte 1 N=27	Kohorte 3 N=34	Kohorte 4 N=25	
Behandlungsdauer (Monate)						
Median (Min-Max)	22,1 (1,3-26,6)	14,8 (0,3-16,6)	24,4 (0,7-28,7)	20,7 (0,3-24,0)	14,7 (0,3-16,5)	19,3 0,3-28,7
Primärer Grund für Studienabbruch, n (%)						
Tod	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (3,7)	9 (26,5)	2 (8,3)	13 (11,2)
Lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)
Widerruf des Patienten	1 (3,7)	1 (25,0)	2 (7,4)	0 (0,0)	2 (8,3)	6 (5,2)
Andere	2 (7,4)	0 (0,0)	6 (22,2)	7 (20,6)	2 (8,3)	17 (14,7)
Anzahl der Dosisunterbrechungen pro Patient						
≥ 1 Dosisunterbrechungen ¹⁾ , n (%)	21 (77,8)	3 (75,0)	22 (81,5)	23 (67,6)	19 (79,2)	88 (75,9)
Median (Min-Max)	7,0 (1-93)	5,0 (2-8)	7,5 (1-74)	13,0 (1-115)	8,0 (1-112)	8,0 (1-115)
> 7 aufeinander folgende Einnahmen vergessen, n (%)	8 (29,6)	0	9 (33,3)	14 (41,2)	7 (29,2)	38 (32,8)
Dosisreduzierungen						
Patienten mit ≥ 1 Dosisreduktion ²⁾ , n (%)	1 (3,7)	0	3 (11,1)	5 (14,7)	5 (20,8)	14 (12,1)
Relative Dosisintensität (%) Median (Min-Max)	98,9 (49,9-100)	99,2 (98,1-100)	99,1 (33,5-100)	98,4 (67,-100)	99,1 (72,-100)	99,0 (33,5-100)
Fortführung in die Extensionsstudie, n (%)	23 (85,2)	3 (75)	17 (63)	18 (52,9)	18 (75)	79 (68,1)

¹⁾ Dosisunterbrechungen unabhängig vom Grund (Compliance, Nebenwirkung, etc.).

²⁾ Dosisreduktionen aufgrund Entscheidungen des Prüfarztes; enthält keine unbeabsichtigten kurzfristigen Unterdosierungen.

Mortalität

Für den Endpunkt Mortalität wird, wie in Studie PCYC-1112-CA, das Gesamtüberleben herangezogen.

Das Gesamtüberleben wurde für die Studie PCYC-1102-CA mittels der Kaplan-Meier-Methodik für einen Nachbeobachtungszeitraum von 22,1 Monaten ermittelt. Zum Zeitpunkt der Analyse war eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen aufgetreten, um das mediane Überleben berechnen zu können. In der therapienaiven Behandlungsgruppe ist ein Patient verstorben, sodass insgesamt 30 Patienten zensiert wurden. Gemäß der Zulassung wurden 26 therapienaive Patienten zensiert. Bei den rezidivierenden/refraktären Patienten verstarben 15 (17,6 %) Patienten, sodass insgesamt 70 Patienten zensiert wurden. Gemäß der Zulassung wurden insgesamt 51 rezidivierende/refraktäre Patienten zensiert. Die geschätzte Überlebensrate bei den therapienaiven Patienten betrug nach 24 Monaten 96,6 % (95 %-KI: 77,9;99,5), bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern betrug sie nach 24 Monaten 77,5 % (95 %-KI: 63,9;86,5). Bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern der Hochrisikogruppe konnte die Überlebensrate nach 24 Monaten nicht geschätzt werden. Studienteilnehmer, bei denen eine 17p-Deletion vorlag, hatten nach 24 Monaten eine geschätzte Überlebensrate von 86,1 % (95 %-KI: 62,5;95,3). Nach 24 Monaten betrug der geschätzte Anteil der Patienten, die noch am Leben waren, in der therapienaiven Behandlungsgruppe 96,6 % und in der rezidivierenden/refraktären Behandlungsgruppe 77,5 %. Zum Analysezeitpunkt (Datenschnitt) war eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen aufgetreten, sodass das mediane Überleben nicht dargestellt werden konnte (siehe Abbildung 5 und 6).

Tabelle 26: Ergebnisse für Gesamtüberleben in der Studie PCYC-1102-CA (ITT-Population)

PCYC-1102-CA	Therapienaiv	Rezidivierend/Refraktär	
	420 mg (N=27)	420 mg (N=27)	420 mg Hochrisikopatienten (N=24)
Zensiert ¹⁾ , n (%)	26 (96,3)	25 (92,6)	21 (87,5)
Tod, n (%)	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (12,5)
Überlebensrate, % (95 %-KI)			
6 Monate	100	100	91,7 (70,6;97,8)
12 Monate	100	95,8 (73,9;99,4)	91,7 (70,6;97,8)
18 Monate	96,2 (75,7;99,4)	91,5 (70,0;97,8)	-
24 Monate	96,2 (75,77;99,4)	91,5 (70,0;97,8)	-

¹⁾ Die zensierten Daten umfassen alle Patienten, die nicht gestorben sind.

Abkürzungen: N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe; KI:Konfidenzintervall

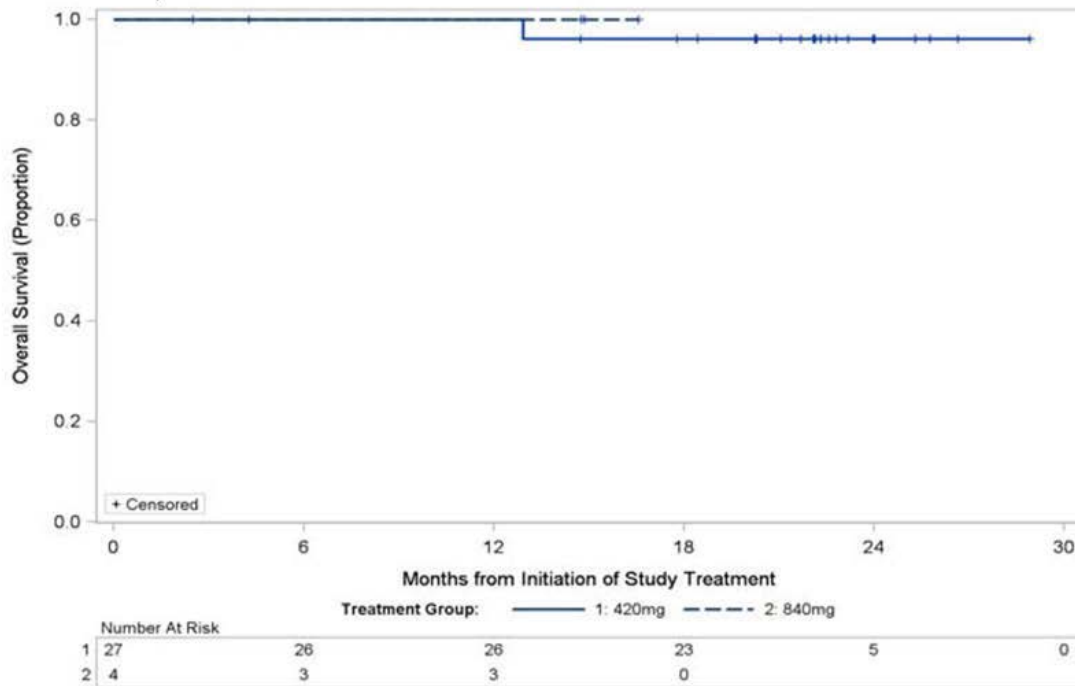


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten (therapienaive Patienten) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

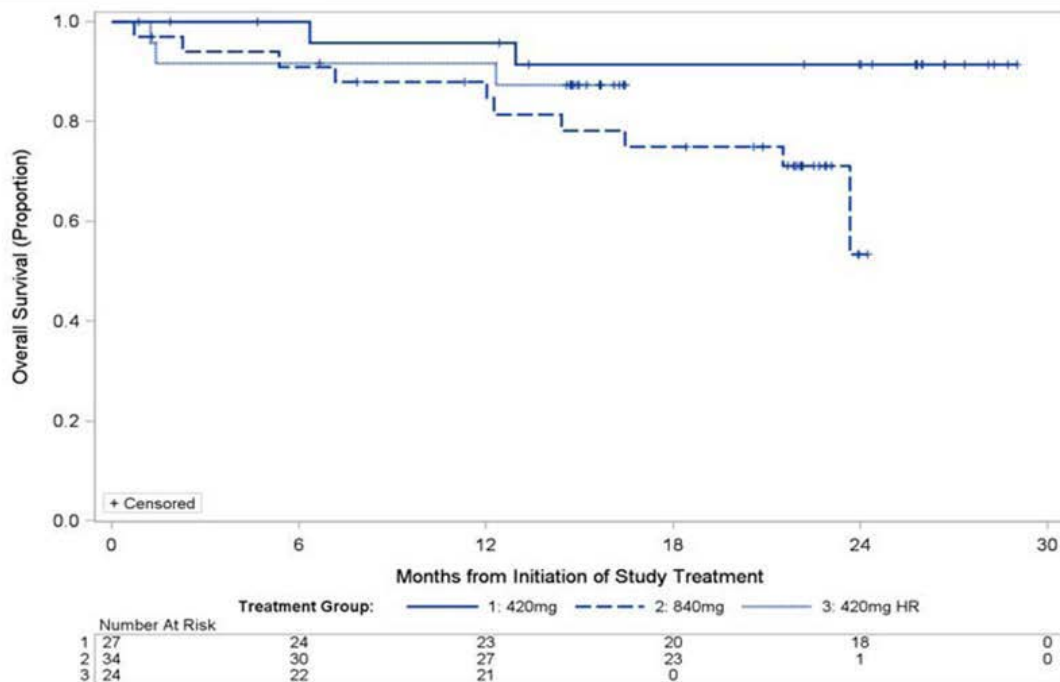


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten (rezidivierende/refraktäre Patienten) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

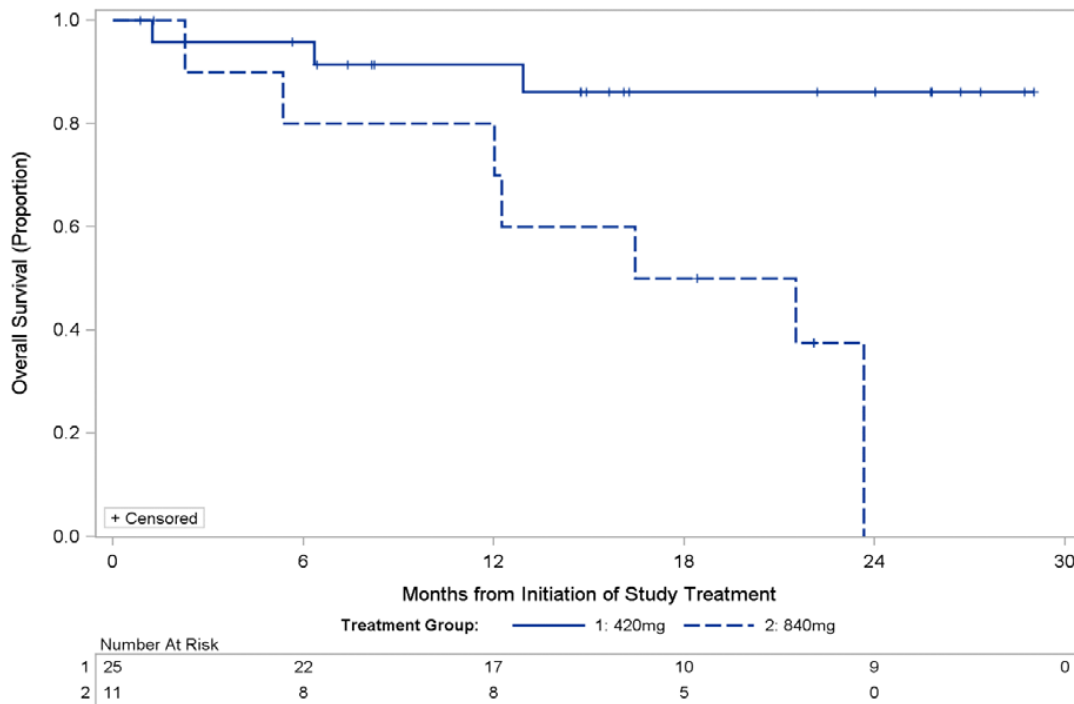


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben in Monaten (del17p-Population) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

Morbidität

Für die Einschätzung der Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität werden die Ergebnisse des Endpunktes PFS dargestellt. Zudem werden die Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen in gekürzter Form dargestellt, da es sich um einen zusammengesetzten Endpunkt aus Gesamtüberleben und PFS handelt.

Progressionsfreies Überleben

Die Berechnung des Endpunktes PFS erfolgte für die Studie PCYC-1102-CA mittels Kaplan-Meier-Methodik nach einer medianen Studiendauer von 22,1 Monaten. Das PFS ließ sich für therapienaive und rezidivierende/refraktäre Patienten sowie rezidivierende/refraktäre Hochrisikopatienten nicht berechnen (siehe Abbildungen 8 bis 10). Das geschätzte PFS betrug nach 24 Monaten bei therapienaiven Patienten 95,8 % (95 %-KI: 73,9;99,4) und bei rezidivierenden/refraktären Patienten 82,6 % (95 %-KI: 59,6;93,2). Für rezidivierende/refraktäre Patienten der Hochrisikogruppe konnte das geschätzte PFS nach 24 Monaten nicht berechnet werden. Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten eine geschätzte PFS-Rate von 72,0 % (95 %-KI: 41,2;88,0).

Tabelle 27: Ergebnisse für PFS in Studie PCYC-1102-CA (ITT-Population)

PCYC-1102-CA	Therapienaiv	Rezidivierend/Refraktär	
	420 mg (N=27)	420 mg (N=27)	420 mg Hochrisikopatienten (N=24)
Zensiert ¹⁾ , n (%)	26 (96,3)	23 (85,2)	21 (87,5)
PD oder Tod, n (%)	1 (3,7)	4 (14,8)	3 (12,5)
Monate, Median (95 %-KI)	n.r. (n.e.;n.e.)	n.r. (n.e.;n.e.)	n.r. (n.e.;n.e.)
Überlebensrate, % (95 % KI)			
6 Monate	100	92,1 (71,9;98,0)	91,7 (70,6;97,8)
12 Monate	95,8 (73,9;99,4)	92,1 (71,9;98,0)	87,1 (65,0;95,7)
18 Monate	95,8 (73,9;99,4)	87,7 (66,5;95,9)	-
24 Monate	95,8 (73,9;99,4)	82,6 (59,6;93,2)	-

¹⁾ Die zensierten Daten umfassen alle Patienten, die weder gestorben sind noch einen Krankheitsprogress hatten.

Abkürzungen: N=Anzahl der Patienten in der Analyse; n = Anzahl der Patienten in der jeweiligen Subgruppe, n.r.: nicht erreicht; n.e.: Nicht schätzbar; PD: progressive disease; KI: Konfidenzintervall

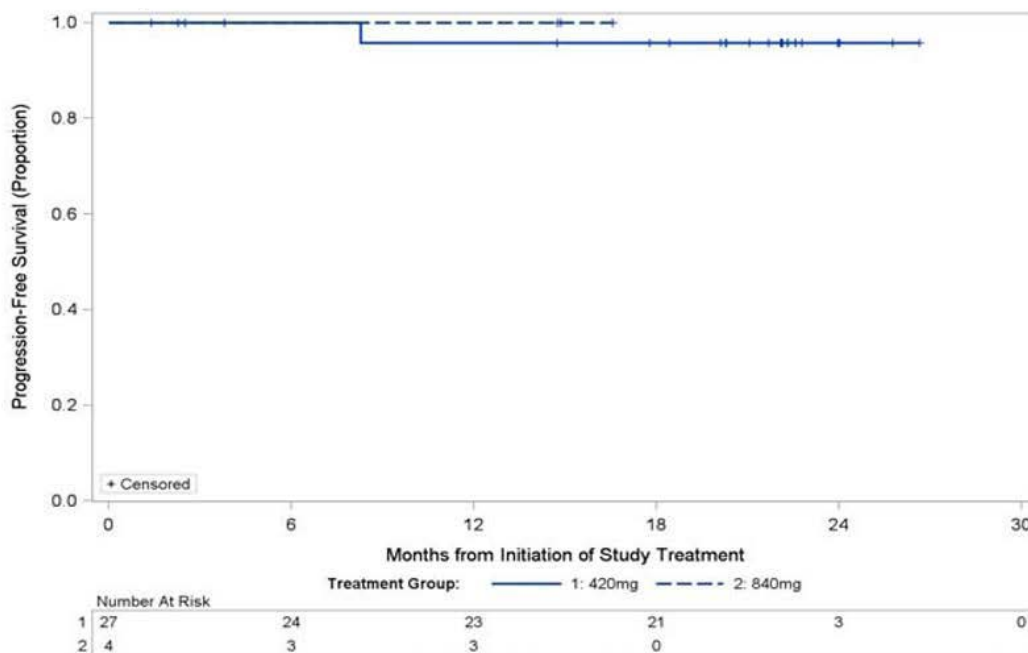


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Monaten (therapienaive Patienten) in Studie PCYC-1102-CA; a priori geplante Analyse

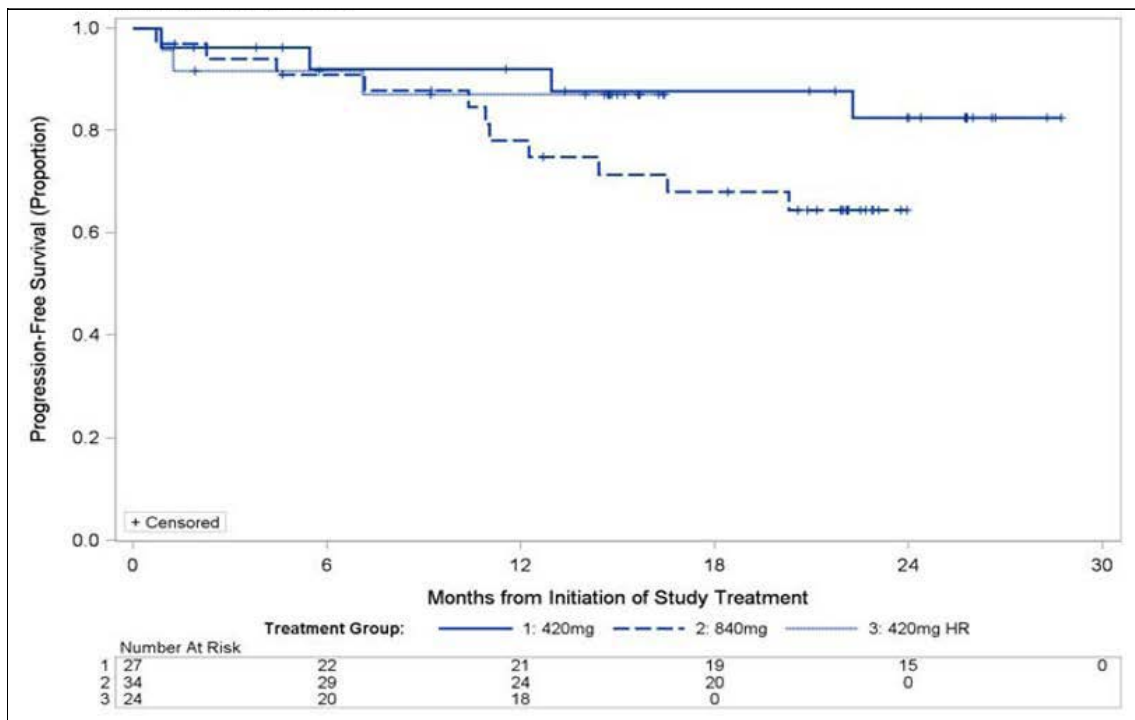


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Monaten (rezidivierend/refraktäre Patienten) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

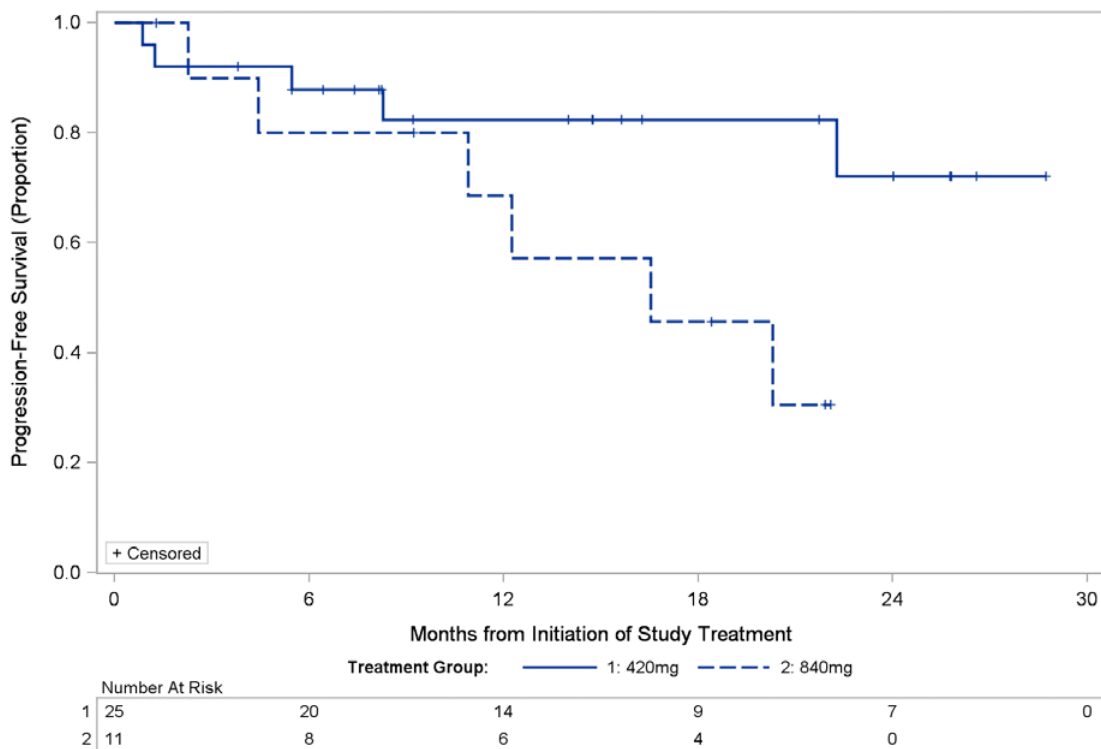


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in Monaten (del17p-Population) in Studie PYC-1102-CA; a priori geplante Analyse)

Ansprechen

In der Studie PCYC-1102 zeigten therapienaive Studienteilnehmer unter der Gabe von Ibrutinib ein Gesamtansprechen (CR, CRi, PR, nPR) von 70,4 % (95 %-KI: 49,8;86,2) (vgl. Tabelle 28). Das Gesamtansprechen mit Lymphozytose (PRL) betrug dabei 85,2 % (95 %-KI: 66,3;95,8). Bei rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmern wurde ein Gesamtansprechen von 77,8 % (95 %-KI: 57,7;91,4) und ein Gesamtansprechen mit Lymphozytose von 92,6 % (95 %-KI: 75,7;99,1) beobachtet. Für rezidivierende/refraktäre Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe betrug das Gesamtansprechen 79,2 % (95 %-KI: 57,8;92,9) und das Gesamtansprechen mit Lymphozytose 91,7 % (95 %-KI: 73,0;99,0). Studienteilnehmer der del17p-Population zeigten ein Gesamtansprechen von 64,0 % (95 %-KI: 42,5;82,0) und ein Gesamtansprechen mit Lymphozytose von 88,0 % (95 %-KI: 68,8;97,5).

Tabelle 28: Ergebnisse für Gesamtansprechen in Studie PCYC-1102-CA (ITT-Population)

Kohorte	n (All-Treated-Population)	Gesamtansprechen		Gesamtansprechen mit PRL	
		n (%)	95 %-KI	n (%)	95 %-KI
therapienaiv 420 mg	27	19 (70,4)	49,8;86,2	23 (85,2)	66,3;95,8
rezidivierend/refraktär 420 mg	27	21 (77,8)	57,7;91,4	25 (92,6)	75,7;99,1
rezidivierend/refraktär (High Risk) 420 mg	24	19 (79,2)	57,8;92,9	22 (91,7)	73,0;99,0
del17p-Population					
Gesamtpopulation 420 mg	25	16 (64,0)	42,5;82,0	22 (88,0)	68,8;97,5

Abkürzungen: PRL: Partial Response with Lymphocytosis (partielleres Ansprechen mit Lymphozytose)

Subgruppenanalysen

In den Studien PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechen Analysen der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Für die Subgruppe Alter traten für die Endpunkte OS ($p=0,14$) und PFS ($p=0,09$) Hinweise auf eine Effektmodifikation auf. Für den Endpunkt OS zeigte die Subgruppe Baseline-ECOG-PS einen Hinweis ($p=0,10$) und für den Endpunkt PFS ($p=0,01$) einen Beleg für einen modifizierten Effekt. Des Weiteren ergaben die Subgruppenanalysen für Baseline-LDH, Bulky Disease (Tumormasse) und del17p für die Endpunkte OS und PFS Belege für eine Effektmodifikation. Für das ORR lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch del11p ($p=0,19$) vor. Für die Subgruppenkategorie β 2-Mikroglobulin wurde ein Hinweis ($p=0,08$) beim OS und ein Beleg ($p=0,01$) beim PFS auf eine Effektmodifikation gefunden.

Unerwünschte Ereignisse

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse der UE basieren auf der Safety-Population.

Bei allen Studienteilnehmern konnte mindestens ein UE, welches im zeitlichen Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (Treatment Emergent), beobachtet werden. Mindestens

ein SUE wurde bei 29,6 % der therapienaiven Patienten beobachtet. Bei 51,9 % der rezidivierenden/refraktären Patienten und bei 54,2 % der rezidivierenden/refraktären Patienten der Hochrisikogruppe sowie bei 44 % der Patienten mit einer 17p-Deletion wurde mindestens ein SUE beobachtet (vgl. Tabelle 29).

Der Anteil von Studienteilnehmern, die mindestens ein zum Absetzen der Studienmedikation führendes UE hatten, lag in der Gruppe der therapienaiven Patienten bei 11,1 %. Bei 12,5 % der rezidivierend/refraktären Patienten der Hochrisikogruppe führte ein UE zum Absetzen des Studienarzneimittels. Bei 21 (77,8 %) der therapienaiven Studienteilnehmer wurde mindestens eine Dosis ausgelassen und bei einem therapienaiven Studienteilnehmer (3,7 %) wurde mindestens eine Dosis reduziert. Mindestens eine fehlende Dosis wurde auch bei 22 (81,5 %) der rezidivierenden/refraktären und bei 19 (79,2 %) der rezidivierenden/refraktären Studienteilnehmer der Hochrisikogruppe dokumentiert. Drei Teilnehmer der rezidivierenden/refraktären Studiengruppe (11,1 %) und fünf Teilnehmer (20,8 %) der Hochrisikogruppe erhielten mindestens eine reduzierte Dosis des Medikaments.

Bei der separaten Analyse der Nebenwirkungen für die Studienteilnehmer, die eine 17p-Deletion aufwiesen, wurde bei 44 % der Teilnehmer mindestens ein SUE beobachtet. Bei 8 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion trat eine fiebrige Neutropenie als SUE auf. Ebenfalls bei 8 % der Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion führte ein UE zum Abbruch der Therapie. Ein Studienteilnehmer mit einer 17p-Deletion (4 %) verstarb innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels. Bei 60 % der Teilnehmer der del17p-Subgruppe wurde mindestens ein UE mit CTC-Grad 3/4 berichtet. Hierbei traten Neutropenie (12 %), Hypertension (12 %), Thrombozytopenie (8 %) und fiebrige Neutropenie (8 %) mit einer Häufigkeit von über 5 % auf (vgl. Tabelle 30).

Tabelle 29: Ergebnisse für UE in Studie PCYC-1102-CA (Safety-Population)

PCYC-1102-CA	Therapienaiv	Rezidivierend/Refraktär		del17p-Population
	420 mg (N=27) n (%)	420 mg (N=27) n (%)	HR 420 mg Hochrisikopatienten (N=24) n (%)	Gesamtpopulation 420 mg (N=25) n (%)
Jegliches UE	27 (100)	27 (100)	24 (100)	25 (100)
Jegliches SUE	8 (29,6)	14 (51,9)	13 (54,2)	11 (44)
UE, die zum Therapieabbruch führten	3 (11,1)	2 (7,4)	3 (12,5)	2 (8,0)
UE, die zum Tod führten	0	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4,0)
Jegliches UE ≥ CTC-Grad 3	14 (51,9)	18 (66,7)	18 (75)	15 (60)
Dosis-Modifikation	21 (77,8) ¹⁾ 1 (3,7) ²⁾	22 (81,5) ¹⁾ 3 (11,1) ²⁾	19 (79,2) ¹⁾ 5 (20,8) ²⁾	1 (4,0)

¹⁾ Studienteilnehmer mit ≥ 1 fehlenden Dosis;

²⁾ Studienteilnehmer mit ≥ 1 Dosisreduktion.

Abkürzungen: CTC: Common Terminology Criteria; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 30: Ausgewählte SUE mit einer Inzidenz \geq 5% (Safety-Population) in Studie PCYC-1102-CA (Safety-Population)

Systemorganklasse Preferred Term MedDRA, Version 15.1	Therapienaiv	Rezidivierend/Refraktär		del17p-Population
	420 mg (N=27) n (%)	420 mg (N=27) n (%)	420 mg Hochrisikopatienten (N=24) n (%)	Gesamtpopulation 420 mg (N=25) n (%)
SUE				
Pneumonie	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (12,5)	1 (4) ^b
Vorhofflimmern	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	0
Cellulitis	0	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
Sinusitis	0	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
Fiebrige Neutropenie	0	1 (3,7)	1 (4,2)	2 (8)
UE \geq CTC-Grad 3				
Neutropenie	1 (3,7)	2 (7,4)	5 (20,8)	3 (12)
Pneumonie	1 (3,7)	1 (3,7)	3 (12,5)	1 (4) ^b
Thrombozytopenie	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (12,5)	2 (8)
Diarrhö	3 (11,1)	2 (7,4)	0	0
Hypertension	1 (3,7)	2 (7,4)	3 (12,5)	3 (12)
Dehydrierung	0	2 (7,4)	2 (8,3)	1 (4)
Fiebrige Neutropenie	0	1 (3,7)	1 (4,2)	2 (8)
Hyponatriämie	2 (7,4)	0	0	0
Asthenie	0	2 (7,4)	1 (4,2)	0
Vorhofflimmern	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	0
Cellulitis	0	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)
Fatigue	1 (3,7)	2 (7,4)	1 (4,2)	1 (4)
Sinusitis	0	1 (3,7)	2 (8,3)	1 (4)

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

In Zusammenhang mit der Studienmedikation stehende unerwünschte Ereignisse

Sowohl bei den therapienaiven als auch bei den rezidivierenden/refraktären Patienten trat bei über 80 % der Patienten mindestens ein UE während der Behandlung auf (vgl. Tabelle 31). Die Einschätzung, ob ein UE mit der Studienmedikation in Zusammenhang stand, wurde vom Prüfarzt vorgenommen. In beiden Patientenpopulationen waren die häufigsten UE Diarrhö (37,9 %), Müdigkeit (15,5 %), Arthralgien und Prellungen (beide mit 11,2 %) sowie Übelkeit (10,3 %). Gastrointestinale und konstitutionelle Symptome zählen zu den am häufigsten auftretenden UE, die Ibrutinib zugeschrieben werden.

Tabelle 31: Behandlungsbedingte UE mit einer Inzidenz \geq 5% in Studie PCYC-1102-CA (All-treated-Population)

Preferred Term	Therapienaiv (N=31) n (%)	Rezidivierend/Refraktär (N=85) n (%)
Diarrhö	12 (38,7)	32 (37,6)
Fatigue	5 (16,1)	13 (15,3)
Arthralgie	3 (9,7)	10 (11,8)
Prellungen	2 (6,5)	11 (12,9)
Übelkeit	5 (16,1)	7 (8,2)
Dyspepsie	5 (16,1)	5 (5,9)
Muskelkrämpfe	3 (9,7)	7 (8,2)
Neutropenie	1 (3,2)	9 (10,6)
Erhöhte Neigung zu Blutergüssen	2 (6,5)	7 (8,2)
Petechien	3 (9,7)	6 (7,1)
Thrombozytopenie	2 (6,5)	7 (8,2)
Erbrechen	3 (9,7)	6 (7,1)
Anämie	1 (3,2)	6 (7,1)
Stomatitis	2 (6,5)	5 (5,9)
Schwindel	2 (6,5)	4 (4,7)
Periphere Ödeme	0	6 (7,1)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zu den UE von besonderem Interesse gehören schwere Blutungen. In der rezidivierenden/refraktären Patientengruppe traten bei 7,4 % der Patienten schwere Blutungen auf, während in der therapienaiven und rezidivierenden/refraktären Hochrisikogruppe keine schweren Blutungen beobachtet wurden. In der Follow-up-Studie PCYC-1103-CA traten schwere Blutungen unter den therapienaiven Studienteilnehmern mit einer Häufigkeit von 22,2 % (n=6) und bei der rezidivierenden/refraktären Gruppe mit 14,9 % (n=10) auf.

Tabelle 32: Unerwünschte Ereignisse vom besonderen Interesse in den Studien PCYC-1102-CA und PCYC-1103-CA (Safety-Population)

PCYC-1102-CA	Therapienaiv	Rezidivierend/Refraktär	
	420 mg (N=27)	420 mg (N=27)	HR 420 mg (N=24)
Schwere Blutungen, n (%)	0	2 (7,4)	0
PCYC-1103-CA	Therapienaiv	Rezidivierend/Refraktär	
	420 mg (N=27)	420 mg (N=67)	
Schwere Blutungen, n (%)	6 (22,2)	10 (14,9)	

2.9 Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Studie PCYC-1112-CA einen erheblichen Zusatznutzen für die Zielpopulationen ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

Mortalität

Gesamtüberleben

Studienteilnehmer mit einer vortherapierten CLL, die mit Ibrutinib behandelt wurden, hatten eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Im Interventions-Arm traten dabei bis zum Zeitpunkt der Analyse eine nicht ausreichende Anzahl von Ereignissen auf, um das mediane Überleben berechnen zu können (erreicht vs. nicht erreicht). Die Behandlung mit Ibrutinib war im Vergleich zu einer Therapie mit Ofatumumab mit einer Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % verbunden [HR (95 %-KI): 0,434 (0,238 - 0,789); $p < 0,0049$]. [...]

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der besonderen Behandlungssituation der bereits vortherapierten Patienten ist eine derartige Verlängerung des Gesamtüberlebens besonders bedeutsam. [...]

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

[...] Bei Studienteilnehmer mit einer vortherapierten CLL wurde bezogen auf den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben eine deutliche Überlegenheit der Interventionstherapie beobachtet. Das mediane Progressionsfreie Überleben der Kontroll-Gruppe war 8,1 Monate während bei Studienteilnehmer des Ibrutinib-Arm bis zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht genügend Ereignisse auftraten um das mediane Progressionsfreie Überleben abschätzen zu können. Die hiermit assoziierte Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod betrug 78,5 % und war statistisch signifikant [HR (95 %-KI): 0,215 (0,146 - 0,317); $p < 0,0001$].

Ansprechen

Die Auswertung des Ansprechens gemäß der IWCLL 2008-Kriterien verdeutlicht ebenfalls die Überlegenheit von Ibrutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Ofatumumab. Die Gesamtansprechrates war im Interventions-Arm gegenüber der Kontroll-Gruppe um 38,5 % erhöht [42,6 vs. 4,1 %, OR (95 %-KI): 16,9 (7,91 - 36,35); $p < 0,00001$, RR (95 %-KI): 10,16 (5,06 - 20,42); $p < 0,00001$, RD (95 %-KI): 0,38 (0,31 - 0,46); $p < 0,00001$]. [...]

Krankheitsbezogene Symptome

Für die krankheitsbezogenen Symptome Fatigue, Nachtschweiß und Anorexie zeigte sich unter der Gabe von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab eine größere Verbesserung der Schweregrade über den Behandlungszeitraum. Unter den Studienteilnehmern, welche die Schwere des Symptoms Fatigue beim Screening in Grad 1 eingestuft hatten, zeigte sich eine größere Anzahl an Verbesserungen im Ibrutinib-Arm in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“, als in der Ofatumumab-Gruppe [OR (95 %-KI): 2,45 (1,02 - 5,90); $p = 0,05$; RR (95 %-KI): 1,19 (1,00 - 1,42); $p = 0,04$; RD (95 %-KI): 0,14 (0,01 - 0,27); $p = 0,04$]. Insgesamt hatten Ibrutinib-Studienteilnehmer eine zweifach höhere Chance, für das Symptom Fatigue in die Kategorie „nicht vorhanden/< Grad 1“ eingestuft zu werden [OR (95 %-KI): 2,05 (1,11 - 3,79);

$p = 0,02$; RR (95 %-KI): 1,10 (1,01 - 1,19); $p = 0,02$; RD (95 %-KI): 0,08 (0,01 - 0,15); $p = 0,02$]. Für Studienteilnehmer des Ofatumumab-Arms bestand eine statistisch signifikant größere Chance, Symptome vom Schweregrad zwei zu erleiden [OR (95 %-KI): 0,21 (0,04 - 0,98); $p = 0,05$; RR (95 %-KI): 0,22 (0,05 - 0,99); $p = 0,05$; RD (95 %-KI): -0,04 (-0,07 - 0,00); $p = 0,03$].

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen FACIT-Fatigue, EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-5L untersucht.

Die Rücklaufquote der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war im Studienverlauf für alle drei Erhebungsinstrumente in beiden Gruppen hoch. Die Ergebnisse der Befragung zur Lebensqualität waren heterogen und zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Ibrutinib- und der Kontroll-Gruppe. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Lebensqualität der Patienten während der Ibrutinib-Therapie im Vergleich mit Patienten der Ofatumumab-Gruppe erhalten blieb. In einzelnen Aspekten waren positive Effekte gegenüber dem Kontroll-Arm zu beobachten. So zeigten sich ein stärkerer Rückgang des Items Fatigue und eine stärkere Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes in der Ibrutinib-Gruppe als im Kontroll-Arm.

Klinisch relevante Verbesserungen (MCID) zeigten sich insbesondere bei den Ergebnissen des FACIT-Fatigue Fragebogens, beim Item kognitive Funktion des EORTC-QLQ-C30 sowie anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L. Studienteilnehmer welche Ibrutinib erhalten haben, zeigten hier gegenüber der Kontroll-Gruppe mit Ofatumumab statistisch signifikant bessere Ergebnisse.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung von bereits vortherapierten CLL-Patienten ist ein Erhalt der Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit bzw. eine Verlangsamung der Verschlechterung während der Therapie von zentraler Bedeutung. Bezieht man die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und den Vorteil von Ibrutinib gegenüber Ofatumumab bezüglich der Krankheitsprogression in die Gesamtbewertung ein, so ist es umso bedeutsamer, als dass keine Verschlechterung der Lebensqualität zu beobachten war. Da aus der zugrundeliegenden Evidenz jedoch keine eindeutigen signifikanten Ergebnisse hervorgingen, ist der Zusatznutzen mit nicht quantifizierbar zu bewerten.

Nebenwirkungen

Bei nahezu allen Studienteilnehmern beider Arme trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf (99,5 vs. 97,9 %). Teilnehmer der Interventions-Gruppe hatten statistisch signifikant häufiger ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [41,5 vs. 30,4 %, OR (95 %-KI): 1,63 (1,07 - 2,48); $p = 0,011$, RR (95 %-KI): 1,37 (1,04 - 1,8); $p = 0,012$, RD (95 %-KI): 0,11 (0,02 - 0,219); $p = 0,011$] sowie mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit CTC-Grad ≥ 3 [56,9 vs. 47,1 %; OR (95 %-KI): 1,48 (0,99 - 2,22); $p = 0,027$, RR (95 %-KI): 1,21 (1 - 1,47); $p = 0,028$, RD (95 %-KI): 0,10 (0 - 0,2); $p = 0,026$. Als häufigstes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis traten Pneumonien (8,7 vs. 6,3 %) auf, wobei der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit einem CTC-Grad ≥ 3 waren in beiden Gruppen Neutropenien (16,4 vs. 13,6 %), Pneumonien (6,7 vs. 4,7 %), Thrombozytopenien (5,6 vs. 4,2 %) und Anämien (4,6 vs. 7,9 %). Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erreichten keine statistische Signifikanz. Die Gesamtrate an Studienteil-

nehmern mit einem unerwünschten Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte, war in beiden Gruppen vergleichbar (8,2 vs. 8,4 %). Der Anteil jener Teilnehmer, die an einem unerwünschten Ereignis verstarben, war in der Interventions-Gruppe im Vergleich zur Kontroll-Gruppe erniedrigt (6,2 vs. 8,4 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in beiden Studiengruppen schwere Blutungen beobachtet (1,0 vs. 1,6 %). Bei einem Teilnehmer des Ibrutinib-Arms (0,5 %) trat eine intrakranielle Blutung auf. Dieses Ereignis wurde im Ofatumumab-Arm nicht beobachtet [...].

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

Die folgenden Ausführungen beziehen sich – soweit nicht anderweitig angegeben – auf die Studie-PCYC-1112-CA, deren Ergebnisse der pU im Dossier als Grundlage für seine Ausführungen zum Zusatznutzen heranzieht.

3.1 Design und Methodik

Ibrutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL), zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, sowie zur Erstlinien-Therapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Der Zulassung liegt sowohl die Studie PCYC-1112-CA zugrunde als auch die Studie PCYC-1102-CA, die in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wurde.

Im Folgenden wird die Studie PCYC-1112-CA zusammenfassend dargestellt, welche Patienten mit rezidivierenden oder refraktären CLL/SLL einschloss, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet waren.

Studie PCYC1112-CA

Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab bei Patienten mit rezidivierenden oder refraktären CLL/SLL, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und die nicht für eine Purinanaloga-basierte Therapie geeignet sind. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene empfohlene Dosis zur Behandlung der CLL 420 mg (drei Kapseln) einmal täglich. Insgesamt nahmen 391 Patienten (Ibrutinib-Arm: N=195; Ofatumumab-Arm: N=196) mit CLL oder der Unterform SLL (small lymphocytic lymphoma) zwischen Juni 2012 und April 2013 an der randomisierten Phase-III-Studie mit der Bezeichnung RESONATE teil. Die Studienteilnehmer wurden an 67 verschiedenen Studienorten in den Vereinigten Staaten, Australien und sieben europäischen Ländern behandelt. Sie bekamen entweder eine Monotherapie mit täglicher Verabreichung von Ibrutinib (oral) oder die Standardmonotherapie mit dem Anti-CD20-Antikörper Ofatumumab (intravenös), wobei in beiden Behandlungsgruppen supportive Begleitbehandlungen erlaubt waren.

Die Randomisierung wurde nach geographischer Region (Nordamerika vs. restliche Welt) vorgenommen. Innerhalb dieser beiden Gruppen erfolgte eine Stratifizierung nach folgenden Faktoren: 1) Vorliegen einer Refraktärität auf Purinanaloga-basierte Therapie entsprechend der IWRS-Aufzeichnung (ja vs. nein) und 2) 17 p-Deletion entsprechend der Aufzeichnung im IWRS (ja vs. nein). Das beschriebene Randomisierungsverfahren erfüllt die Ansprüche an eine zufällige und verdeckte Zuordnung der Patienten auf die Studien-Arme. Der Gleichverteilung der Basischarakteristika auf die beiden Studien-Arme ist zu entnehmen, dass das Verfahren erfolgreich durchgeführt wurde. Es konnte gewährleistet werden, dass die Therapiegruppen zu Beginn der Studie vergleichbar waren.

Weder die Studienteilnehmer noch die behandelnden Prüfärzte waren verblindet, da der Hersteller hiervon abgesehen hat. Eine Begründung für die Wahl des offenen Studiendesigns wurde vom pU nicht geliefert. Lediglich das unabhängige Bewertungsgremium (IRC) war verblindet. Den Ausführungen des Herstellerdossiers ist nicht zu entnehmen, ob diese Verblindung zu einer Objektivierung der subjektiv erhobenen Endpunkte beitragen kann. Dieses Gremium bewertete auf Basis der potenziell verzerrten Befunde der unverblindeten Prüfärzte, ob ein Fortschreiten der CLL vorlag oder nicht. Die Auswertung des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) und der sekundären bzw. explorativen Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Ansprechen, krankheitsbezogene Symptome, Lebensqualität und Sicherheit erfolgte zum 1. Datenschnitt am 06. November 2013. Die Sicherheitsparameter wurden als Inzidenz aller UE und SUE erfasst. Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms war ab dem 08. August 2013 ein Wechsel in den Ibrutinib-Arm erlaubt. Diese Möglichkeit wurde mit ethischen Überlegungen begründet. Insgesamt brachen 18 Patienten (9,2 %) im Ibrutinib-Arm und 46 Patienten (23,5 %) im Ofatumumab-Arm die Studie ab. In beiden Behandlungsgruppen war Tod der häufigste Grund, der zum Studienabbruch führte (8,2 vs. 19,4 %). Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 06. November 2013 hatten 29,1 % der Patienten der Kontrollgruppe von der Möglichkeit eines Wechsels in den Ibrutinib-Arm Gebrauch gemacht, was für den Endpunkt Gesamtüberleben zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt (s. u.). Entsprechend wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in welcher die Zensierung von Crossover-Studienteilnehmern des Ofatumumab-Arms aufgehoben wurde. Insgesamt erhielten Patienten im Ibrutinib-Arm die Therapie länger als im Ofatumumab-Arm (8,6 vs. 5,3 Monate). Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip; die im Dossier berichteten Ergebnisse zur Wirksamkeit basieren auf der ITT-Population. Basis für die Beschreibung der Verträglichkeitsendpunkte ist die Safety-Population, die sich geringfügig von der ITT-Population unterscheidet. Im Studienprotokoll wurde a priori eine Interimsanalyse für den Endpunkt PFS (Überlegenheit und Futility) geplant, sobald 117 (66,5 %) IRC-bestätigte PFS-Ereignisse berichtet wurden. Die finale Analyse erfolgte gemäß Studienprotokoll, nachdem 176 IRC-bestätigte PFS-Ereignisse berichtet wurden. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung stehen aktuell noch aus und es wird ein weiterer Datenschnitt zu einem späteren Zeitpunkt (15-Monats-Werte) erwartet.

Aufgrund des Designs und der Methodik der Studie PCYC-1112-CA wird von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen.

PCYC-1102-CA

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib bei Patienten mit CLL wurde zusätzlich in einer nicht-kontrollierten Studie untersucht. An dieser unverblindeten, multizentrischen Studie nahmen 26 therapienaive Patienten und 52 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL teil, die einmal täglich 420 mg IMBRUVICA® erhielten. Die Gabe von Ibrutinib erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 68 Jahre (Spanne: 37 bis 82 Jahre), die mediane Zeit seit der Diagnosestellung betrug 80 Monate und die mediane Zahl der Vorbehandlungen lag bei 4 (Spanne: 1 bis 12 Behandlungen). Insgesamt 92,2 % der Patienten hatten zuvor ein Nukleosidanalogen, 98,0 % der Patienten hatten Rituximab, 86,3 % ein Alkylanz, 39,2 % Bendamustin und 19,6 % Ofatumumab erhalten. Bei Studienbeginn hatten 39,2 % der Patienten Rai-Stadium IV, 45,1 % einen Bulk-Tumor (≥ 5 cm), 35,3 % eine 17p-Deletion und 31,4 % eine 11q-Deletion.

Das Ansprechen (ORR) wurde von Prüfern und dem IRC nach den Kriterien des International Workshop on CLL (IWCLL) von 2008 bestimmt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,4 Monaten betrug die durch das IRC bestimmte ORR der 51 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Erkrankung 64,7 % (95 %-KI: 50,1;77,6).

3.2 Endpunkte zur Wirksamkeit

Primärer Endpunkt

Progressionsfreie Überleben

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeitspanne von Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache beurteilt durch ein IRC. Progression wurde auf Basis der IWCLL 2008-Kriterien definiert. Bei den Kriterien der Krankheitsprogression handelt es sich um nicht validierte Surrogatparameter. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Möglichkeit eines Wechsels von Patienten der Kontrollgruppe zu einer Therapie mit Ibrutinib spielt für die Beurteilung des PFS keine Rolle, da ein solcher Wechsel erst nach Krankheitsprogression vorgesehen war. Aufgrund der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt dennoch als hoch einzustufen. Die Ergebnisse zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Prüfmedikation. Die Ergebnisse zur Komponente Tod jeglicher Ursache werden im Abschnitt zum Gesamtüberleben aufgezeigt.

Sekundäre und explorative Endpunkte

Mortalität

Insgesamt zeigte sich für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prüfmedikation. Bis zum Datenschnitt (06. November 2013) verstarben im Ibrutinib-Arm 8,2 % (n=16) und im Ofatumumab-Arm 16,8 % (n=33) der Patienten. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens ergab sich für Patienten im Ibrutinib-Arm eine Verringerung des Sterberisikos um 56,6 % (HR: 0,43 (95 %-KI: 0,24;0,79), p<0,0049). In der Interventionsgruppe waren 91,8 %, in der Kontrollgruppe 83,2 % der Beobachtungen zensiert. Das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier wurde in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off am 06. November 2013 nicht erreicht. Da das Versterben eindeutig objektiv beurteilbar ist, müsste dieser Endpunkt trotz des offenen Studiendesigns als wenig verzerrt eingeschätzt werden. Dies gilt unter der Voraussetzung, dass die Maßnahmen zur Bestimmung und Erhebung des Überlebens in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen stringent durchgeführt wurde. Allerdings ist bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass im Ofatumumab-Arm ab dem 08. August 2013 ein Wechsel in den Ibrutinib-Arm möglich war. Patienten der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit, bei Krankheitsprogression eine Behandlung mit Ibrutinib zu erhalten. Gemäß den Angaben des pU ist eine Unterbindung eines solchen Crossovers aus ethischen Gründen nicht möglich. Bis zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off am 06. November 2013 hatten 29,1 % der Patienten der Kontrollgruppe von der Möglichkeit Gebrauch gemacht. Zum Zeitpunkt der finalen Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben erhielten somit 57 Patienten der Kontrollgruppe Ibrutinib. Dieser Crossover kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt zuungunsten

von Ibrutinib führen, das Verzerrungspotenzial ist unklar. Die Patientenrelevanz ist für diesen Endpunkt per se gegeben.

Krankheitsbezogene Symptome

Die Daten der krankheitsbezogenen Symptome (Gewichtsverlust, Fatigue, Fieber, Nachtschweiß, abdominale Schmerzen und Unwohlsein sowie Anorexie) wurden von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß MedDRA kodiert. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der Safety-Population, eine Verblindung wurde nicht vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen. Der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Verbesserung erfuhren, wurde mittels Chi²-Test ermittelt. Der Schweregrad der Symptome Fatigue, Nachtschweiß und Anorexie war für Patienten unter Ibrutinib geringer als für Patienten unter Ofatumumab. Für die Symptome Gewichtsverlust, Fieber und Bauchschmerzen wurden keine nennenswerten Veränderungen zwischen Screening-Status und post-Baseline-Status beobachtet, demzufolge gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

EQ-5D-5L

Die Morbidität wurde zudem mit dem generischen Fragebogen EQ-5D-5L beurteilt. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip, eine Verblindung wurde nicht vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen. Nach Angaben des pU beträgt ein etablierter Schwellenwert für klinisch relevante Veränderung ≥ 7 Punkte zu jedem post-Baseline Assessment. Dieser Wert bezieht sich allerdings auf den EQ-5D, nicht auf den hier verwendeten EQ-5D-5L, so dass die Übertragbarkeit unklar ist. Die beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen waren statistisch nicht signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit dem EORTC-QLQ-30 für Krebspatienten und mit dem FACIT-Fatigue erfasst. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip, eine Verblindung wurde nicht vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial ist für beide Erhebungsinstrumente als hoch einzustufen. Nach Angaben des pU liegen für die o. g. Fragebögen etablierte Schwellenwerte für klinisch relevante Unterschiede vor. Der pU berichtet Ergebnisse für die Veränderung der Lebensqualität (Verbesserung/Verschlechterung).

FACIT-Fatigue

Nach Angaben des pU beträgt ein etablierter Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung ≥ 4 Punkte zu jedem post-Baseline Assessment. Die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT um mindestens vier Punkte war im Ibrutinib-Arm statistisch signifikant erhöht. Insgesamt kam es bei 52,8 % Patienten im Ibrutinib-Arm und bei 38,3 % Patienten im Ofatumumab-Arm zu einer Verbesserung der Lebensqualität gemessen mit dem FACIT-Fragebogen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,8435$).

EORTC-QLQ-C30

Nach Angaben des pU beträgt ein etablierter Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung ≥ 10 Punkte zu jedem post-Baseline Assessment. Die vom pU vorgelegte Studie zur Interpretation der Relevanzschwelle beruht jedoch auf der Beobachtung von Brustkrebspatientinnen, sodass die Übertragbarkeit der klinischen Relevanzschwelle für CLL-Patienten hinterfragt werden muss.

Hinsichtlich der Einzeldomänen des EORTC-QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Prüfmedikation zwischen den Behandlungsgruppen in der Subskala kognitive Funktionen. Zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung zuungunsten der Prüfmedikation kam es in der Subskala Rollenfunktion. Nach Angaben im Herstellerdossier hatte der EORTC-QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum von Studienbeginn bis Behandlungsende eine Rücklaufquote von mindestens 70 %. Es ist anzumerken, dass sich die Prozentangaben auf die Anzahl jener Patienten beziehen, die den jeweiligen Untersuchungszeitpunkt erreicht haben. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Rücklaufquote hinsichtlich der ITT-Population deutlich geringer ist. Sowohl die geringen Rücklaufquoten als auch das offene Studiendesign müssen bei der Bewertung als potenzielle Verzerrungsfaktoren der Ergebnisse berücksichtigt werden. Der Messzeitpunkt in Woche 60 ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht auswertbar. Zudem ist kritisch anzumerken, dass die vom Hersteller vorgelegte Validierungsstudie ausschließlich Patientinnen mit Brustkrebs und gynäkologischen Krebserkrankungen einschloss und deshalb die Übertragbarkeit auf Patienten mit CLL unklar ist.

3.2.1 Zusammenfassende Einschätzung zu den Wirksamkeitsendpunkten

In die Dossierbewertung gingen die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Lebensqualität und Nebenwirkungen/Sicherheit ein. Der primäre Endpunkt der Studie PCYC-1112-CA ist das progressionsfreie Überleben, welches, wie der Endpunkt Gesamtansprechen, nur beschreibend dargestellt wurde, da die Kriterien für diese Endpunkte auf bildgebende und laborparametrische Untersuchungen beruhen, die keine validen Surrogatparameter darstellen. Zudem wurde der Nachweis des Vorliegens eines adäquaten Surrogatparameters durch den pU nicht erbracht. Der primäre Endpunkt der Studie PCYC-1102-CA sind die Nebenwirkungen. Die Schwere der UE wurde gemäß NCI CTC (Version 4.03) klassifiziert.

In Studie PCYC-1112-CA zeigte sich in Hinblick auf das Gesamtüberleben für Patienten im Ibrutinib-Arm eine statistisch signifikante Reduktion für Tod um 57 % (siehe Tabelle 37). In der Studie PCYC-1102-CA fehlen bedingt durch das einarmige Studiendesign Ergebnisse einer Vergleichsgruppe zu den mit Ibrutinib behandelten Patienten. Für Erstlinienpatienten mit 17p-Deletion bzw. TP53-Mutation liegen somit nur begrenzt Daten vor. Zwar zeigt sich ein Überlebensvorteil im Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien mit Patienten der vorliegenden Indikation, jedoch können weder das Ausmaß noch die Ergebnissicherheit des Vorteils von Ibrutinib bestimmt werden.

Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Ansprechen und Nebenwirkungen wurden Analysen der präspezifizierten Subgruppen durchgeführt. Diese wurden getrennt nach Alter, Geschlecht, Ethnizität, Region, Rai-Stadium, ECOG-PS bei Randomisierung, Bulky Disease (Tumormasse), Anzahl an Vortherapien, refraktäre Erkrankung (zu Purinanaloga-Therapie), del17p, del11q, β 2-Mikroglobulin zur Baseline dargestellt. Vergleiche der Subgruppen wurden anhand des Zelen's exact test durchgeführt. Für alle

Subgruppenanalysen ist anzumerken, dass die Studie hierfür nicht gepowert war und die Ergebnisse somit mit Vorsicht zu interpretieren sind.

3.3 Sicherheit

Es liegen sowohl deskriptive Angaben als auch statistische Vergleiche für Patienten vor, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis erfuhren. Die Erhebung und Beurteilung der UE und SUE erfolgte auf der Grundlage der objektiven MedDRA-Kodierung unter Verwendung der Systemorganklasse und dem Preferred Term (PT). Explizit wurden dabei auch UE von besonderem Interesse, UE, die zu einer Unterbrechung der Behandlung mit der Studienmedikation führten, sowie alle Todesfälle erfasst.

Jegliche unerwünschten Ereignisse

Sowohl im Ibrutinib-Arm als auch im Ofatumumab-Arm wurde bei nahezu allen Studienteilnehmern mindestens ein UE beobachtet (99,5 % vs. 97,9 %).

Jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis

Patienten im Ibrutinib-Arm hatten häufiger ein SUE (41,5 vs. 30,4 %). Der Effekt war statistisch signifikant (RR: 1,37 (95 %-KI: 1,04;1,8), $p=0,012$).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Der Anteil an Patienten mit einem UE, welches zum Therapieabbruch führte, war in beiden Gruppen vergleichbar (8,2 vs. 8,4 %).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

Der Anteil der Patienten, die an einem UE verstarben, war im Ibrutinib-Arm im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer (6,2 vs. 8,4 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Jegliches unerwünschte Ereignis \geq CTC-Grad 3

Mehr Patienten im Ibrutinib-Arm hatten mindestens ein UE mit dem CTC-Grad ≥ 3 (56,9 vs. 47,1 %). Der Effekt war statistisch signifikant (RR: 1,21 (95 %-KI: 1;1,47), $p=0,028$).

3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Als häufigste nicht-hämatologische Nebenwirkungen traten unter Ibrutinib Diarrhö, Vorhofflimmern, Fatigue, Fieber und Übelkeit auf. Insgesamt 57 % der mit Ibrutinib und 47 % der mit Ofatumumab behandelten Patienten hatten zumindest eine unerwünschte Wirkung (\geq Grad 3 entsprechend NCI CTCAE). Blutungen traten als Nebenwirkungen deutlich häufiger unter Ibrutinib (44 %) als unter Ofatumumab (12 %) auf, wobei nur zwei Patienten im Ibrutinib-Arm eine schwerwiegende Hämorrhagie (\geq Grad 3) hatten. Bei 4 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen musste die Therapie infolge von Nebenwirkungen unterbrochen werden.

4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Ibrutinib (IMBRUVICA®) soll von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Anwendung onkologischer Arzneimittel hat.

Bei Patienten, bei denen nichthämatologische Toxizitäten vom Grad ≥ 3 neu auftreten oder sich verschlechtern oder bei denen sich eine Neutropenie vom Grad 3 oder höher mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 entwickeln, muss die Behandlung mit Ibrutinib unterbrochen werden. Sobald die Symptome der Toxizität auf Grad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind (Abklingen), kann die Behandlung mit Ibrutinib in der anfänglichen Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls die Toxizität erneut auftritt, soll die einmal tägliche Dosis von Ibrutinib um eine Kapsel (140 mg) reduziert werden. Bei Bedarf kann eine zweite Reduktion der Dosis um 140 mg in Betracht gezogen werden. Falls diese Toxizitäten weiter bestehen oder nach zwei Dosisreduktionen erneut auftreten, muss Ibrutinib abgesetzt werden.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Ibrutinib ist der erste Vertreter der Arzneimittelklasse der Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK). BTK ist als wichtiges Protein an der Regulierung des zellulären Signalwegs beteiligt, der die Reifung und das Überleben von B-Lymphozyten kontrolliert. BTK ist Bestandteil des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs, der bei malignen B-Lymphozyten eine übersteigerte Signalaktivität aufweist.

Die Nutzenbewertung von Ibrutinib für das Anwendungsgebiet CLL basiert primär auf der im Dossier dargestellten zulassungsbegründenden Studie PCYC-1112-CA.

Die Ergebnisse der Studie PCYC-1112-CA werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob sich unter Ibrutinib ein positiver Effekt bei hohem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotenzial bzw. negativer Effekt bei hohem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotenzial bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte. Bei den Nebenwirkungen werden die absoluten Häufigkeiten in der Interventionsgruppe dargestellt.

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse in Studie PCYC-1112-CA

Endpunkt ¹⁾	Ibrutinib vs. Ofatumumab	Effekt
Primärer Endpunkt		
Progressionsfreies Überleben (Monate)	Median: n.e. vs. 8,1 HR 0,215 (95 %-KI: 0,146;0,317) p≤0,0001	↑
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n.e. vs. n.e. HR 0,434 (95 %-KI: 0,238;0,789) p=0,0049	↑
Morbidität		
Gesamtansprechen	Häufigkeit: 42,6 vs. 4,1 % RR 10,16 (95 %-KI: 5,06;20,42) p≤0,00001	↑
Krankheitsbezogene Symptome	Siehe Tabelle 34	↔
Gewicht		↑ ²⁾
Fatigue		↔
Fieber		↔
Nachtschweiß		n.b
Bauchschmerzen		↔
Anorexie	n.b	
Veränderung der Morbidität gemäß EQ-5D (zu Woche 24)	Mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline; (95 %-KI); p-Wert ¹⁾ -3,3 (95 %-KI: -7,7;1,1) p=0,1432	↔

Endpunkt ¹⁾	Ibrutinib vs. Ofatumumab	Effekt
Lebensqualität		
Veränderung der Lebensqualität gemäß FACIT-F (zu Woche 24)	Siehe Ergebnisteil	↔
Veränderung der Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 (zu Woche 24)	Siehe Ergebnisteil	↔
Unerwünschte Ereignisse		
Jegliches UE	99,5 vs. 97,9 % RR 1,02 (95 %-KI: 0,99;1,04) p=0,087	↔
UE ≥ CTC-Grad 3	56,9 vs. 47,1 % RR 1,21 (95 %-KI: 1;1,47) p=0,028	↓
Jegliches SUE	41,5 vs. 30,4 % RR 1,37 (95 %-KI: 1,04;1,8) p=0,012	↓
Zu einer Unterbrechung der Behandlung führendes UE	8,2 vs. 8,4 % RR 0,98 (95 %-KI: 0,5;1,9) p=0,524	↔
UE, die zum Tod führten	6,2 vs. 8,4 % RR 0,73 (95 %-KI: 0,36;1,51) p=0,799	↔

¹⁾ Die Berechnung der mittleren Differenz der Veränderungen erfolgte anhand der Mixed-Effect Model Repeated Measure-Methode.

²⁾ Grad 2: RR 0,22 (95 %-KI: 0,05;0,99), p=0,05 (Ibrutinib n=2; Ofatumumab n=9)

Abkürzungen: n.b.: nicht beurteilbar; n.e.: nicht erreicht; PRL: Partial Response with Lymphocytosis (partiell Ansprechen mit Lymphozytose); RR: Risk Ratio; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Referenzen

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85 (5): 365-76.
- Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M.** Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 2002; 94 (2): 528-38.
- Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE.** Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24 (6): 547-61.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579-86.
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).** CHMP assessment report Imbruvica, EMA/CHMP/645137/2014. London: EMA, 2014.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA).** Nutzenbewertung 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: Ivacaftor. Berlin: GBA, 2012; <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf> [Zugriff am 13.01.2015].
- Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA).** Nutzenbewertung 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: Decitabin. Berlin: GBA, 2013; https://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf [Zugriff am 13.01.2015].
- Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK.** Validation of the EORTC-QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (4): 441-50.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al.** 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* 2008; 111 (12): 5446-56.
- Higgins J, Green S.** *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0, März 2011. London: The Cochrane Collaboration, 2011; www.cochrane-handbook.org [Zugriff am 14.01.2015].
- Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S.** Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol* 1995; 13 (5): 1249-54.
- Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A.** Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997; 36 (5): 551-9.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Köln: IQWiG, 2013; https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Zugriff am 14.01.2015].
- Janssen-Cilag GmbH.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ibrutinib (Imbruvica). 2014.
- Janssen-Cilag International NV.** Fachinformation Imbruvica (Ibrutinib) 140 mg Hartkapseln, Stand: September 2014.

Kompetenznetz Maligne Lymphome. CLL Diagnose. In: Informationen zur Krankheit Chron. Lymphatische Leukämie. Köln: Kompetenznetz Maligne Lymphome, 2014 <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/ChronLymphatLeukaemie/Diagnose.jsp> [Zugriff am 13.01.2015].

Leukämie, chronische lymphatische: Stadieneinteilung. In: Roche Lexikon Medizin. 5.Aufl. München: Urban & Fischer, 2003. <http://www.tk.de/rochelexikon/pics/t22129.006-1.html> [Zugriff am 13.01.2015].

Leukämie, chronische lymphatische. In: Roche Lexikon Medizin. 5. Aufl. München: Urban & Fischer, 2003. <http://www.tk.de/rochelexikon/ro20000/r22129.006.html> [Zugriff am 13.01.2015].

MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MedDRA MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 15.0, März 2012. McLean: MedDRA MSSO, 2012, <http://www.meddra.org/> [Zugriff am 13.01.2015].

MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MedDRA MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 16.1, September 2013. McLean: MedDRA MSSO, 2013, <http://www.meddra.org/> [Zugriff am 13.01.2015].

Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. Blood 2006; 107 (1): 265-76.

National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, Juni 2010. Bethesda: NCI, 2010; http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Zugriff am 14.01.2015].

Orphanet. Prävalenz seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben, Nr. 1: Alphabetische Liste der Krankheiten oder Krankheitsgruppen. Orphanet Berichtsreihe Seltene Krankheiten Datenerhebung, Mai 2014 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/DE/Pravalenzen_seltener_Krankheiten_Alphabetische_Liste.pdf [Zugriff am 13.01.2015].

Oscier D, Dearden C, Eren E, Fegan C, Follows G, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2012; 159 (5): 541-64.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol 1998; 16 (1): 139-44.

Pharmacyclics Inc. Clinical Study Protocol: A Phase 1b Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765), in Chronic Lymphocytic Leukemia, PCYC-1102-CA (inklusive Amendment 1 August 2010, Amendment 2 April 2011, Amendment 3 Juli 2011, Amendment 4 Januar 2012, Amendment 5 Juni 2012). 2010.

Pharmacyclics Inc. Clinical Study Protocol: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, PCYC-1112-CA (inklusive Amendment 1 September 2012, Amendment 2 Dezember 2012, Amendment 3 August 2013, Amendment 4 September 2013, Amendment 5 Januar 2014). 2012.

Pharmacyclics Inc. Clinical Study Report: A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765), in Chronic Lymphocytic Leukemia, PCYC-1102-CA. 2013.

Pharmacyclics Inc. Statistical Analysis Plan: A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib (PCI-32765), in Chronic Lymphocytic Leukemia, PCYC-1102-CA. 2013.

Pharmacyclics Inc. Statistical Analysis Plan: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, PCYC-1112-CA. 2013.

Pharmacyclics Inc. Clinical Study Report: A Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Ibrutinib versus Ofatumumab in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (RESONATE), PCYC-1112-CA. 2014.

Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5 70.

Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol* 2007; 139 (2): 255-64.

Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Qual Life Res* 2011; 20 (10): 1737-44.

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24 (19): 3187-205.

Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34 (11-12): 1328-36.

Van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in Health* 2012 Jul-Aug;15(5): 708-15.

Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005; 14 (6): 1523-32.

Anhang

Tabelle 34: Ergebnisse für krankheitsbezogene Symptome in Studie PCYC-1112-CA (Safety-Population)

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	Bester Status post-Baseline ¹⁾									
		nicht vorhanden / < Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 2	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 3+4	RR (95 %-KI) p-Wert	fehlend	RR (95 %-KI) p-Wert
Gewichtsverlust											
<i>Screening nicht vorhanden / Grad < 1</i>											
Ibrutinib	173	171	1,02 (0,99;1,05)	1	0,99 (0,06;15,68)	0	n. b.	0	n. b.	1	0,25 (0,03;2,19)
Ofatumumab	171	166	p=0,25	1	p=0,98	0		0		4	p=0,21
<i>Screening Grad 1</i>											
Ibrutinib	15	15	1,11 (0,88;1,40)	0	0,25 (0,01;5,62)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	11	10	0,39	1	0,38	0		0		0	
<i>Screening fehlend</i>											
Ibrutinib	6	6	1,24 (0,75;2,05)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	5	4	p=0,41	0		0		0		1	
Total											
Ibrutinib	195	193	1,03 (1,00;1,06)	1	0,49 (0,04;5,36)	0	n. b.	0	n. b.	1	0,20 (0,02;1,66)
Ofatumumab	191	184	p=0,9	2	p=0,56	0		0		5	p=0,14
Fatigue											
<i>Screening nicht vorhanden / Grad < 1</i>											
Ibrutinib	105	100	0,99 (0,94;1,05)	4	1,87 (0,35;9,96)	1	0,93 (0,06;14,72)	0	n. b.	0	0,31 (0,01;7,55)
Ofatumumab	98	94	p=0,81	2	p=0,47	1	p=0,96	0		1	p=0,47
<i>Screening Grad 1</i>											
Ibrutinib	67	58	1,19 (1,00;1,42)	8	0,63 (0,28;1,43)	0	0,15 (0,01;2,79)	0	n. b.	1	0,34 (0,04;3,22)
Ofatumumab	69	50	p=0,04	13	p=0,27	3	p=0,20	0		3	p=0,35

Dossierbewertung für Orphan Drugs

Ibrutinib (Anwendungsgebiet CLL)

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population)	Bester Status post-Baseline ¹⁾									
		nicht vorhan- den / < Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 2	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 3+4	RR (95 %-KI) p-Wert	fehlend	RR (95 %-KI) p-Wert
<i>Screening Grad 2</i>											
Ibrutinib	15	13	1,34 (0,89;2,00)	1	0,57 (0,06;5,64)	1	0,28 (0,04;2,26)	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	17	11	p=0,16	2	p=0,63	4	p=0,23	0		0	
<i>Screening Grad 3</i>											
Ibrutinib	2	2	3,33 (0,29;38,75)	0	n. b.	0	n. b.	0	0,22 (0,02;3,16)	0	n. b.
Ofatumumab	1	0	p=0,34	0		0		1	p=0,27	0	
<i>Screening fehlend</i>											
Ibrutinib	6	4	1,33 (0,50;3,55)	2	5,00 (0,29;86,43)	0	0,33 (0,02;6,86)	0	n. b.	0	0,20 (0,01;3,46)
Ofatumumab	6	3	p=0,57	0	p=0,27	1	p=0,48	0		2	p=0,27
Total											
Ibrutinib	195	177	1,10 (1,01;1,19)	15	0,86 (0,44;1,68)	2	0,22 (0,05;0,99)	0	0,33 (0,01;7,97)	1	0,16 (0,02;1,34)
Ofatumumab	191	158	p=0,02	17	p=0,67	9	p=0,05	1	p=0,49	6	p=0,09
Fieber											
<i>Screening nicht vorhanden / Grad < 1</i>											
Ibrutinib	181	180	1,02 (1,00;1,05)	0	n. b.	0	0,33 (0,01;8,13)	0	n. b.	1	0,25 (0,03;2,22)
Ofatumumab	181	176	p=0,10	0		1	p=0,50	0		4	p=0,21
<i>Screening Grad 1</i>											
Ibrutinib	7	0	0,07 (0,00;1,03)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	7	9,38 (0,67;130,80)
Ofatumumab	4	4	p=0,05	0		0		0		0	p=0,10
<i>Screening Grad 2</i>											
Ibrutinib	1	0	0,33 (0,03;4,19)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	3,00 (0,24;37,67)
Ofatumumab	1	1	p=0,39	0		0		0		0	p=0,39

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	Bester Status post-Baseline ¹⁾									
		nicht vorhanden / < Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 2	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 3+4	RR (95 %-KI) p-Wert	fehlend	RR (95 %-KI) p-Wert
<i>Screening Grad 3</i>											
Ibrutinib	0	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	0	0		0		0		0		0	
<i>Screening fehlend</i>											
Ibrutinib	6	0	0,10 (0,01;1,43)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	6	3,71 (0,91;15,08)
Ofatumumab	5	4	p=0,09	0		0		0		1	p=0,07
Total											
Ibrutinib	195	194	1,03 (1,00;1,06)	0	n. b.	0	0,33 (0,01;7,97)	0	n. b.	1	0,20 (0,02;1,66)
Ofatumumab	191	185	p=0,06	0		1	p=0,49	0		5	p=0,14
Nachtschweiß											
<i>Screening nicht vorhanden / Grad < 1</i>											
Ibrutinib	125	124	1,03 (0,99;1,06)	0	0,38 (0,02;9,20)	0	n. b.	0	n. b.	1	0,28 (0,03;2,51)
Ofatumumab	142	137	p=0,12	1	p=0,55	0		0		4	p=0,26
<i>Screening Grad 1</i>											
Ibrutinib	43	43	1,12 (0,98;1,28)	0	0,10 (0,01;1,82)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	29	26	p=0,10	3	p=0,12	0		0		0	
<i>Screening Grad 2</i>											
Ibrutinib	21	18	1,17 (0,82;1,66)	0	0,24 (0,01;5,57)	3	0,71 (0,17;:07)	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	15	11	p=0,38	1	p=0,38	3	p=0,65	0		0	
<i>Screening fehlend</i>											
Ibrutinib	6	6	1,24 (0,75;2,05)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	0,29 (0,01;5,79)
Ofatumumab	5	4	p=0,41	0		0		0		1	p=0,41

Arm	Anzahl Studienteilnehmer (Safety-Population)	Bester Status post-Baseline ¹⁾									
		nicht vorhanden / < Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 2	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 3+4	RR (95 %-KI) p-Wert	fehlend	RR (95 %-KI) p-Wert
Total											
Ibrutinib	195	191	1,05 (1,01;1,10)	0	0,09 (0,00;1,60)	3	0,98 (0,20;4,79)	0	n. b.	1	0,20 (0,02;1,66)
Ofatumumab	191	178	p=0,02	5	p=0,10	3	p=0,98	0		5	p=0,14
Bauchschmerzen											
<i>Screening nicht vorhanden / Grad < 1</i>											
Ibrutinib	166	165	1,02 (0,99;1,04)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	0,12 (0,01;2,20)
Ofatumumab	178	174	p=0,19	0		0		0		4	p=0,15
<i>Screening Grad 1</i>											
Ibrutinib	20	20	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	6	6		0		0		0		0	
<i>Screening Grad 2</i>											
Ibrutinib	3	3	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	2	2		0		0		0		0	
<i>Screening Grad fehlend</i>											
Ibrutinib	6	6	1,24 (0,75;2,05)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	0,29 (0,01;5,79)
Ofatumumab	5	4	p=0,41	0		0		0		1	p=0,41
Total											
Ibrutinib	195	194	1,02 (1,00;1,05)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	0,20 (0,02;1,66)
Ofatumumab	191	186	p=0,10	0		0		0		5	p=0,14
Anorexie											
<i>Screening nicht vorhanden / Grad < 1</i>											
Ibrutinib	176	175	1,01 (0,99;1,03)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	0,25 (0,03;2,20)
Ofatumumab	175	172	p=0,31	0		0		0		4	p=0,21

Arm	Anzahl Studien- teilnehmer (Safety- Population)	Bester Status post-Baseline ¹⁾									
		nicht vorhan- den / < Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 1	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 2	RR (95 %-KI) p-Wert	Grad 3+4	RR (95 %-KI) p-Wert	fehlend	RR (95 %-KI) p-Wert
<i>Screening Grad 1</i>											
Ibrutinib	12	12	1,75 (0,99;3,09)	0	0,15 (0,01;2,86)	0	0,26 (0,01;5,65)	0	n. b.	0	0,26 (0,01;5,65)
Ofatumumab	9	5	p=0,06	2	p=0,21	1	p=0,39	0	n. b.	1	p=0,39
<i>Screening Grad 2</i>											
Ibrutinib	1	1	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	2	2	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
<i>Screening Grad 3+4</i>											
Ibrutinib	0	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
Ofatumumab	0	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.
<i>Screening fehlend</i>											
Ibrutinib	6	6	1,24 (0,75;2,05)	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	0	0,29 (0,01;5,79)
Ofatumumab	5	4	p=0,41	0	n. b.	0	n. b.	0	n. b.	1	p=0,41
Total											
Ibrutinib	195	194	1,04 (1,01;1,07)	0	0,20 (0,01;4,05)	0	0,33 (0,01;7,97)	0	n. b.	1	0,20 (0,02;1,66)
Ofatumumab	191	183	p=0,02	2	p=0,29	1	p=0,49	0	n. b.	5	p=0,14

¹⁾ Basierend auf dem niedrigsten während des Behandlungszeitraums erhobenen Wert.

Abkürzungen: n. b.: nicht berechenbar; RR: Risk Ratio